

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

POUR LE

N°
589

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le

27 JUIN 1949

PAR

Anne HUET

née le 29 décembre 1922 à Saint-Servan-sur-Mer (I.-et-V.)

La chimioprophylaxie individuelle du paludisme

Président : M. G. LAVIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE.

1949

2 JUN 1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Anne HUET

née le 29 décembre 1922 à Saint-Servan-sur-Mer (I.-et-V.)

**La chimioprophylaxie individuelle
du paludisme**

Président : M. G. LAVIER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1949

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Lœper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sebileau, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET.

ASSESEUR..... Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Assistance médico-sociale.....	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Bio-chimie médicale	VERNE.
Biologie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNE.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE.
	BENARD (H.).
Cliniques médicales	LAROCHE (G.).
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (Ch. a t. pers.)	RICHET.
Clinique de psychiatrie infantile	HEUYER.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.



Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MM. BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN - BESANÇON (L.).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine du travail	DESOILLE.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'AL- LAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales.....	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Rhumatologie	COSTE.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*),

DOGNON (*Physique médicale*),

HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^{lle} J. LEVY (*Pharmacologie*)

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.
Anatomie	{ N... DELMAS. N... et DEBEYRE	Ophtalmologie OFFRET.
Anatomie patholog. ...	{ DELARUE. M ^{lle} GAUTHIER- VILLARS.	Oto - rhino - laryngo- logie AUBIN.
Bactériologie	{ BONNET. FASQUELLE.	Parasitologie BRUMPT (L.).
Biochimie médicale ..	{ ETTORI. SCHAPIRA.	Pathologie chirurg. ... { FEVRE. HUGIER. LEGER. PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD. N...
Dermato-Syphiligraph.	DEGOS.	Pathologie expérim... MERKLEN.
Histologie	{ COUJARD. DESCLAUX.	
Hydrologie	DEBRAY.	
Hygiène	{ BOYER. DEPARIS.	
Médecine légale	DEROBERT.	{ BROUET. CACHERA. DECOURT.
Neuro-chirurgie	PUECH.	Pathologie médicale.. { DREYFUS (G.) FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY.
Neurologie	DE SÈZE.	
Obstétrique	{ DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.	

	MM.		MM.
Pathologie médicale .	LAMY.	Physiologie	BARGETON.
	LENEGRE.		PARROT.
	MARCHAL.		DJOURNO.
	MAURIC.		BARUK.
	SOULIÉ.	Psychiatrie	Thérapeutique (Agr.
Pédiatrie	LAPLANE.	ch. d'ens.)	BROUET.
	MARIE (Julien)	Urologie	COUVELAIRE
Pharmacologie	CHEYMOL.		

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale.	AMELINE.	Clinique médicale....	HAGUENAU.
	FUNCK-BRENTANO.		MOUQUIN.
	MENEGAUX.	Clinique obstétricale .	ECALLE.
			LACOMME.
Clinique médicale ..	BOULIN.	Clinique ophtalmologique .	RENARD.

MM.
Secrétaire de la Faculté..... J. MOREL.
Secrétaire-adjoint..... M^{lle} CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef..... D^r A. HAHN.
Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES SŒURS, BELLE-SŒUR, FRÈRE

ET BEAUX-FRÈRES

A MES NEVEUX ET NIÈCES

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAVIER

Professeur de la Chaire de Pathologie Exotique
Chevalier de la Légion d'Honneur ,

*qui nous a fait l'honneur de présider cette
thèse.*

Respectueux hommage.

AU DOCTEUR J. SCHNEIDER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

qui nous a aidé de ses conseils.

Hommage reconnaissant.

GÉNÉRALITÉS

Le paludisme est la maladie la plus répandue du monde. Il existe encore actuellement en Europe et certaines régions comme les Balkans, l'Italie, la Corse, etc., sont des zones d'endémie qu'on ne peut négliger. Mais c'est surtout dans les régions tropicales et subtropicales qu'il exerce ses ravages. Tous les pays d'Outre-Mer de l'Union Française, en particulier, sauf la Nouvelle-Calédonie, lui paient leur tribut à un degré plus ou moins grand.

Il est la cause d'un taux considérable de mortalité. Sutton évaluait en 1933 à 5.000.000 le nombre de morts dues au paludisme chaque année aux Indes. Son taux de morbidité n'est pas moins impressionnant : d'après les statistiques officielles de la S.D.N., il y avait cette même année 693.000.000 de paludéens dans le monde, individus tous plus ou moins amoindris physiquement. L'on comprend alors que cette maladie, véritable fléau social, ait été de tout temps une préoccupation pour ceux qui se sont occupés à des titres différents de la santé publique.

Depuis l'antiquité, le paludisme est connu et redouté. Mais c'est à une époque relativement récente que l'on commence à lutter efficacement contre lui. Après que l'on eut fait au xvi^e siècle la distinction entre les maladies fébriles à détermination locale et celles sans détermination locale, ce n'est qu'au début du xviii^e siècle que l'on sépare le groupe de ces dernières en deux catégories : celles qui guérissent par l'absorption de quinquina et celles sur lesquelles il ne peut rien. En 1820, Pelletier et Caventou isolent la quinine, alcaloïde et principe actif du quinquina. Maillot, médecin du corps expéditionnaire d'Algérie, l'utilise le premier en clinique, avec succès.

Peu à peu, l'on sort de cette période d'empirisme pour arriver à lutter d'une manière réellement scientifique contre le paludisme. En 1880, Laveran découvre l'hématozoaire puis le phénomène de l'exflagellation et souligne que ce dernier ne se produit jamais dans le corps humain, mais en dehors. En 1895, Ronald Ross démontre la transmission du paludisme par le moustique chez les oiseaux, Bignami et Bastianelli dans le paludisme humain. Manson contamine son fils par des piqûres de moustiques infestés expérimentalement. En 1901, Grassi décrit le cycle sporogonique chez l'anophèle ; et Roubaud en 1917 s'inocule le paludisme par piqûres de moustiques infestés sur des malades de l'Armée d'Orient.

A ce moment, l'on sait que l'évolution de l'hématozoaire de Laveran a besoin de deux hôtes pour se développer complètement : l'homme d'abord, puis l'anophèle chez lequel le cycle s'achève. Et l'on croit tout savoir de cette évolution et pourtant plus on l'étudie et plus on s'aperçoit de lacunes dans la connaissance du cycle parasitaire. Et spécialement, comment expliquer les rechutes à longue échéance ? Plusieurs hypothèses sont émises : celle de la schizogonie régressive de Schaudinn rapidement abandonnée ; celle de la schizogonie à bas bruit, insuffisante elle aussi pour expliquer ce que l'on découvrit par la suite : si l'on inocule des sporozoïtes dans les veines d'un individu son sang est contagieux pendant quelques minutes puis cesse de l'être pendant une période variable de 7 à 12 jours suivant le plasmodium en cause. Où se réfugie le parasite pendant ce temps ? Probablement là où il se réfugie entre deux rechutes, période pendant laquelle il ne peut pas, non plus, être mis en évidence dans le sang circulant.

C'est alors qu'en 1936, étudiant le *Pl. Gallinaceum*, parasite des poules découvert l'année précédente par E. Brumpt, James et Tate constatent la présence des « corps bleus » dans le cerveau de ces oiseaux, amas de parasites réfugiés dans les cellules endothéliales des capillaires. Par analogie, on pense à une semblable localisation chez l'homme, précisée par les travaux de Raffaele. Et cette même année, Ph. Decourt écrit « pendant toute la période de rechutes le paludisme doit être

considéré comme une maladie en foyer profond, à poussées parasitémiques... ce foyer n'est pas réduit à un territoire anatomique localisé, mais il l'est à un système particulier, le système réticulo-endothélial ».

La conception actuelle du paludisme est bien celle d'une réticuloendothéliose parasitaire à poussées parasitémiques et à évolution cyclique. Les parasites en cause chez l'homme sont le plasmodium Falciparum ou Praecox agent de la fièvre tierce maligne ou estivo-automnale ; le Pl. Vivax, agent de la fièvre tierce bénigne dont les formes réticulo-endothéliales sont les plus constantes et les rechutes les plus tenaces ; le Pl. Malariae, agent de la fièvre quarte ; et le Pl. Ovale, de découverte plus récente et de manifestation rare. Pour tous ces parasites, les différentes phases du cycle sont les mêmes et font que la lutte contre le paludisme revêt plusieurs aspects.

PRINCIPES DE LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Cette lutte contre le plasmodium peut s'attaquer à la phase anophélienne en détruisant les moustiques. Les moyens sont nombreux ; soit que l'on détruise les larves par la suppression des eaux stagnantes, le pétrolage, l'emploi de gambusia, par exemple ; soit que l'on s'attaque aux adultes par l'emploi de produits chimiques toxiques, tels que le D.D.T. ou le Gam-mexane qui ont permis, dans certaines régions, de mener une lutte antianophélienne efficace, ou par une simple protection grâce aux grillages et aux moustiquaires. C'est une lutte utile et efficace. Mais elle ne peut être générale, car on ne peut espérer détruire rapidement tous les moustiques de toutes les régions impaludées. La lutte devra donc être aussi active contre la phase humaine du parasite.

Le plus urgent est évidemment de guérir les accès et de supprimer rapidement les schizontes qui envahissent le sang en détruisant les globules rouges. Mais plus intéressante encore est la prévention de ces accès et c'est le rôle de la chimioprophylaxie.

Cette chimioprophylaxie peut être collective. Elle s'adresse alors à la totalité d'une population et elle vise autant à prévenir les accès de chaque individu qu'à diminuer le réservoir de virus qu'est celui-ci en supprimant les gamétocytes et donc à diminuer le nombre global des infestations. Elle pourrait théoriquement être uniquement schizonticide et par là même indirectement gaméticide mais les schizontes étant rarement tous tués elle risque d'être débordée et elle doit être à la fois schizonticide

et gaméticide. Elle doit être, si possible, également antisorogonique empêchant l'évolution parasitaire de se terminer chez l'anophèle.

La prophylaxie individuelle a des buts plus limités que la prophylaxie collective. Elle vise à protéger des individus ou de petites collectivités vivant dans une région palustre où l'ensemble de la population n'est pas soumise à la prophylaxie. Elle doit empêcher l'apparition des accès et le médicament employé doit donc s'attaquer à l'hématozoaire avant le déclenchement des accès.

Ce médicament peut être prophylactique causal en agissant soit sur les sporozoïtes dès leur inoculation, soit sur les formes pré-érythrocytaires. Il peut être prophylactique clinique agissant sur les schizontes jeunes dès leur apparition dans le sang ; soit en les tuant par son action schizonticide ; soit en les rendant inaptes à se multiplier par son action « dysgonique » (Ph. Decourt).

LA PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Si la prophylaxie collective est le but idéal, elle est bien souvent difficile à réaliser. En effet, il n'est ni facile ni, bien souvent, possible de l'imposer à une population libre avec toutes les garanties nécessaires à son efficacité. Cette population n'est pas toujours fixe. Le nomadisme de certains peuples, les pèlerinages et tous les déplacements de groupes sont déjà une grosse difficulté. Beaucoup plus incontrôlables et imprévisibles sont les déplacements de chaque individu dont la défection contribue à diminuer l'efficacité de la prophylaxie collective. De ce fait également elle nécessite un contrôle permanent, fait par des personnes compétentes et donc un effectif important et coûteux de « cadres ».

La prophylaxie individuelle, par contre, est plus facile à appliquer. Elle s'adresse, nous l'avons dit, soit à l'individu isolé en pays d'endémie : fonctionnaire, colon, explorateur ou touriste, soit à un groupe d'individus vivant au milieu d'une population non soumise à la prophylaxie collective. C'est le cas d'un groupe d'ouvrier venant d'un pays indemne travailler en milieu infesté ; c'est celui des ouvriers et ingénieurs des canaux de Suez et de Panama qui, faute de l'avoir à leur disposition, payèrent un lourd tribut à cette maladie comme à bien d'autres, d'ailleurs. C'est le cas également des armées en campagne. C'est aussi celui d'un groupe de population autochtone déjà impaludé, peut-être, mais que l'on désire protéger des rechutes ou des réinfestations. Ces adultes bénéficient, sans doute, d'un certain degré d'immunité naturelle ; mais celle-ci peut fléchir sous l'influence de différents facteurs : effort physique plus intense, augmentation du taux d'endémicité rendant une réinfestation par une souche locale plus probable, apport d'une souche étran-

gère plus virulente, conditions météorologiques spéciales, etc... On l'applique à des groupes facilement disciplinés tels que ouvriers d'une plantation ou d'une autre entreprise. Elle peut aussi être employée pour une partie plus fragile de la population : avant tout, les enfants dont la mortalité due au paludisme est très grande et dont seuls les plus vigoureux résistent à l'infection palustre des premières années assez longtemps pour acquérir une immunité naturelle ; les femmes enceintes, aussi, qui sont plus exposées à une chute de leur immunité, font alors des accidents graves, et avortent facilement.

La prophylaxie individuelle ne touche que l'individu sans chercher à atteindre le réservoir de virus, donc une rupture dans le cycle ne retentit plus sur l'ensemble ; mais le réservoir de virus restant entier, les doses de médicament à employer doivent être plus fortes pour être plus efficaces. Elle ne nécessite aucun personnel supplémentaire, l'individu isolé l'appliquant pour son propre compte et dans le cas de groupes d'individus elle peut être confiée aux cadres déjà existants dans ces groupes. Restent les groupes de personnes « fragiles » comme les enfants, mais ils nécessitent, malgré tout, un personnel sanitaire assez restreint et qui normalement doit exister dans chaque endroit.

Ses avantages sont indéniables. Elle facilite les carrières coloniales, associée bien entendu à la prévention des autres maladies exotiques. Elle permet d'entreprendre des travaux en pays d'endémie et de les mener à bien sans pour cela tuer ou ruiner la santé de milliers d'individus. Elle augmente le taux des naissances, diminue celui de la mortalité infantile et améliore l'état sanitaire des adultes. Elle permet aussi de maintenir les effectifs d'une armée en campagne. Il est certain que dans les campagnes où elle n'existait pas, telles que celles du Tonkin ou de Madagascar, il y eut plus de morts et d'indisponibilités dues à la maladie qu'aux faits de guerre. Si l'on commença à apprécier ses bienfaits lors de la conquête de l'Algérie, son action est consacrée en 1916-1918 à l'armée d'Orient par l'emploi de la quinine. Plus près de nous, les campagnes du Pacifique et d'Afrique en 1940-45 ont donné une prépondérance marquée à l'emploi des synthétiques.

LES MÉDICAMENTS EMPLOYÉS EN PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Les médicaments employés en prophylaxie individuelle doivent, par définition, agir sur les formes pré-érythrocytaires ou sur les schizontes jeunes. Outre son efficacité réelle, il doit être d'une inocuité absolue afin de pouvoir être mis entre toutes les mains et d'un emploi facile et économique.

La quinine fut le premier médicament utilisé dans ce but. Elle a rendu d'immense services et continue encore à être employée.

Les antipaludiques de synthèse de découverte relativement récente ont facilité l'expansion de cette prophylaxie individuelle et l'ont rendue plus efficace.

Ceux que nous avons actuellement à notre disposition sont :

- a) Les dérivés de l'acridine (en France, la Quinacrine) ;
- b) Les dérivés schizonticides de la quinoléine, dont le type employé en France porte le nom de Nivaquine ;
- c) Enfin, les dérivés du diguanide : la Paludrine anglaise ou Chloriguane français.

LA QUININE

La quinine est un alcaloïde du quinquina. Ce dernier est employé depuis fort longtemps pour ses propriétés fébrifuges, mais d'une manière toute empirique. C'est en 1820 que Pelletier et Caventou isolent la quinine et sa première application clinique au paludisme est faite, nous l'avons dit, par Maillot, pendant la conquête de l'Algérie. Depuis cette date, son emploi s'est étendu et perfectionné.

En réalité, ce sont les sels de quinine que l'on emploie, la quinine base étant insoluble. Parmi ceux-ci les sels basiques sont stables, mais peu solubles, les sels acides sont plus solubles mais instables. Pratiquement on emploie les sels basiques rendus solubles artificiellement.

On a essayé, par raison d'économie, d'utiliser d'autres alcaloïdes du quinquina, la chinconine et la chinconidine, mais leurs propriétés plasmocides se sont montrées très faibles. On a également employé les totaquinas, ou extrait total des alcaloïdes du quinquina, mais ils se sont révélés comme étant plutôt moins actifs que la quinine et leur production n'est sensiblement ni plus abondante, ni moins onéreuse que celle de la quinine.

Le rôle de la quinine comme prophylactique causal est unanimement rejeté par tous les auteurs.

Dès 1925, Warrington Yorke et Macfie remarquaient que la quinine agissait sur l'infestation transmise par une injection de sang parasité tandis qu'elle n'agissait pas sur l'infestation produite par piqûre de moustique infesté si son absorption n'est pas prolongée assez longtemps après. Ils concluent qu'elle agit sur les trophozoïtes et non sur les sporozoïtes. James également,

étudiant le paludisme en malariathérapie et chez des volontaires, constate que l'absorption de quinine la veille et le matin de l'inoculation infestante n'empêche pas l'apparition du paludisme.

Ces expériences ajoutées aux nombreuses observations quotidiennes des médecins ayant une grande pratique de son emploi semblent permettre d'affirmer que la quinine n'a aucune action sur le parasite avant sa phase sanguine, c'est-à-dire sur les sporozoïtes et sur les formes pré-érythrocytaires.

Que faut-il penser de la prophylaxie clinique par la quinine ? Ce sujet a toujours fait affronter les opinions les plus extrêmes. Certains lui refusent toute efficacité et rejettent avec force l'idée de son emploi. J. Legendre qui, lui-même, n'en est pas partisan, relève les conclusions de plusieurs d'entre eux.

« Home déclare que pendant l'expédition contre les Ashantis en 1894, les résultats de l'action préventive de la quinine ont été douteux. »

Job et Hirtzman rapportent : « La prophylaxie quinique était pratiquée au Maroc à la dose de 0 g. 50 au moment où nous avons observé le plus de paludéens. »

Rawnsley, l'ayant employée chez les soldats anglais en Mésopotamie en 1917, est catégorique : « Les doses variant de 60 centigrammes deux fois la semaine à 0 g. 90 et même 1 g. 20 chaque jour, ont fait également faillite. Il considère ces grosses doses, comme positivement dangereuses et conclut que la quini-nisation préventive est une perte de temps et d'argent. »

Tout aussi catégoriques sont E.P. Sewel et Mac Gregor en Palestine en 1918. Ils rassemblent tous les médecins de deux divisions et leur demandent leur avis : « Pas un ne fut en faveur de la quinine préventive qui ne fut jamais employée. »

Hamilton, après deux années de pratique sur le front de Salonique où les doses avaient été d'abord de 1 g. 20 deux fois par semaine en 1917, puis 0 g. 60 tous les deux jours en 1918 et même 1 g. 80 par jour en solution, prise en trois fois, déclare : « La quinine préventive est une erreur ; donnée à forte dose, elle fait plus de mal que de bien. »

Wenyon, travaillant au laboratoire de la « Malaria », à Salonique, trouve également que les dépenses et le travail occa-

sionnés par l'administration de la quinine préventive ne sont pas justifiés « de l'avis de tous et de son propre avis ».

C'est aussi après son emploi en Palestine que Kliger admet « l'inefficacité de la quinine préventive pour prévenir la malaria ». Il ajoute d'ailleurs qu'elle a une « tendance à masquer l'infection et à maintenir une infection latente ». Il semble que ce soit déjà un résultat et justement de l'ordre de celui que l'on peut attendre d'une prophylaxie clinique.

Abrami, à l'armée d'Orient, constate que « le paludisme s'est caractérisé pendant la période estivale par une indéniable gravité..., elle s'est manifestée par l'extension massive de l'épidémie malgré l'application générale et précoce de la quininisation préventive ».

Séguin est beaucoup plus modéré dans son appréciation : « La dose de 0 g. 25 s'est montrée trop souvent insuffisante au Soudan pour pouvoir y être conseillée..., la dose de 0 g. 50 est la dose prophylactique optima. »

Et J. Legendre, pour son propre compte, pense que « son usage est tellement passé dans les mœurs que les médecins qui constatent son inefficacité n'osent guère la lui attribuer et préfèrent la mettre au compte de la non ingestion ».

A l'opposé de cette méfiance certaine, nous trouvons de chauds partisans de la quinine préventive.

Carl Gunther a « constaté que la quinine était si efficace et si sûre dans ses effets au cours de son emploi courant dans la pratique qu'il n'estime pas qu'il soit indispensable de chercher autre chose ».

Bartet, après l'avoir lui-même adoptée, affirme « l'excellence de cette méthode de la quininisation préventive, encore un des meilleurs moyens sans négliger tous les autres de se prémunir contre cette redoutable infection ». Et ceci en 1946, époque à laquelle les synthétiques sont largement employés.

E. Marchoux, à une époque bien antérieure, disait aussi : « Lorsqu'il s'agit de troupes obligées de résider ou d'opérer en pays paludéen au milieu de populations contaminées et sans règles sanitaires, on ne dispose d'aucun moyen meilleur que l'administration de la quinine à titre préventif pour garantir les

hommes des infections palustres graves et pour maintenir les effectifs.

D'autres auteurs, enfin, ont une opinion beaucoup plus modérée et plus conforme semble-t-il à la réalité.

C'est dans cet esprit que Jamot donne les conclusions d'une expérience qu'il fit au Cameroun chez des sujets dont le sang est reconnu indemne de parasites au départ. Il partage les individus en deux groupes : un groupe témoin qui ne reçoit aucun médicament et un autre dont chaque sujet reçoit 2 grammes de quinine en quinze jours. Au bout de quinze jours, un nouvel examen fait séparer le dernier groupe en deux nouveaux, l'un comprenant les sujets qui se révèlent, malgré tout, parasités, et l'autre, ceux qui sont toujours indemnes. Ces derniers continuent la prophylaxie quinique pendant quinze jours encore, au bout desquels on fait un nouvel examen de sang. Le résultat est que « dans un grand nombre de cas, la quinine n'a pas empêché l'évolution de l'hématozoaire mais il convient de remarquer que dans le milieu où l'on a opéré, tous les habitants sont plus ou moins impaludés... Malgré tout, on constate une diminution de 15 à 20 % entre les index d'infection des témoins et des gens traités ». Nous ajouterons que les doses employées semblent un peu faibles.

Et la majorité des médecins tels que M. Bauvalet, Chatrieux, E. Farinaud, Abatucci, reconnaissent avec Ed. et Et. Sergent que « l'expérience a montré que chez les personnes impaludées malgré la quininisation, la maladie n'est jamais grave ». La quinine n'empêche peut-être pas tous les accès, mais en diminue le nombre et la gravité.

E. Léger et E. Bédier notent que l'action de la quinine se fait sentir particulièrement sur les parasites de la quarte et de la tierce bénigne. Il semble, en effet, que la quinine soit souvent en défaut lorsqu'il s'agit du *Pl. Falciparum*. C'est aussi ce que constate Fairley : le sulfate de quinine, à la dose de 10 grains par jour, commencé deux jours avant la première infestation, ne supprime pas les accès à *Pl. Falciparum* ; les mêmes doses suppriment les accès à *Pl. Vivax* dans la plupart des cas.

En ce qui concerne les rechutes, l'unanimité est quasiment absolue. Le plus souvent la quininisation préventive masque toute manifestation paludéenne, fébrile ou autre pendant la durée du séjour en pays d'endémie. Les accès se révèlent après le rapatriement en France, quand on cesse de prendre la quinine. La quinine n'empêche pas les rechutes car elle n'a aucune action sur les formes extra-érythrocytaires et elle ne supprime pas tous les schizontes et n'empêche pas ceux qui lui résistent de se développer.

Il est à noter que l'insuffisance des doses et le rythme employés peuvent être maintes fois invoqués dans l'insuccès de la quininisation préventive. Beaucoup de ceux qui se plaignent de son inefficacité l'emploient à un rythme bi-hebdomadaire ou hebdomadaire ou à une dose trop faible, comme Seguin qui utilisait 0 g. 25 par jour. Enfin, quelquefois, elle n'est pas prise régulièrement ; ainsi Ed. et Et. Sergent font remarquer, à propos des résultats invoqués par J. Legendre à l'Armée d'Orient, que la « réaction de Tanret avait démontré que la quinine n'était pas prise régulièrement ».

La concentration sanguine atteint très rapidement son maximum en deux à quatre heures. Mais l'élimination est également très rapide et commence environ un quart d'heure après la prise. Pratiquement, en douze heures le taux sanguin est devenu trop faible pour avoir une efficacité quelconque ; et en vingt-quatre heures la totalité de la quinine est éliminée.

L'élimination se fait presque uniquement par les urines, mais on n'en trouve dans celles-ci qu'une partie variant d'ailleurs avec le mode d'administration. Pour la voie orale, le résidu urinaire est de 40 %.

Dans le sang on ne trouve que des quantités très faibles, et pratiquement rien dans les organes.

Seule la quinine urinaire, qui a transité dans le sang, a été efficace. Le reste est détruit et semble ne servir à rien. C'est aussi un facteur dont il faut tenir compte pour la posologie.

Cette posologie a subi des variations multiples : depuis le 1 g. 80 que donnait Hamilton chaque jour aux soldats de Salonique jusqu'à 0 gr. 25 trois fois par semaine, avec toutes les possibilités intermédiaires.

Puisque la totalité utile de la quinine ingérée est éliminée en vingt-quatre heures, il paraît évident que le rythme quotidien doit être retenu.

Une partie importante du médicament étant détruite, il faut que la dose absorbée soit assez importante à chaque prise ; mais il ne faut pas cependant qu'elle dépasse une certaine importance car elle peut devenir réellement dangereuse : 0 g. 40 par jour semble une dose correcte. L'avantage de l'élimination rapide de la quinine est que l'on n'a pas à en redouter l'accumulation.

Les rechutes étant à peu près fatales si l'on cesse l'absorption dès que l'on quitte l'aire infestée, il est bon de continuer à prendre de la quinine un mois après le retour en pays sain. Elle est inefficace contre les rechutes tardives du *Pl. Vivax*, liées aux formes extraerythrocytaires de ce parasite. Même dans le cas des *Pl. Falciparum* et *Malariae*, les rechutes ne sont pas toujours évitées.

Chez les enfants, la dose est proportionnée à l'âge : de 1 à 5 ans, elle sera de 0 g. 10 ; de 5 à 10 ans de 0 g. 20 et au-dessus, 0 g. 40, comme pour les adultes. Chez le très jeune enfant, on préfère employer quelquefois le tannate de quinine ou l'euquinine d'action, mais aussi de toxicité, plus faible ; les doses seront alors triplées.

Si cette posologie est appliquée, la prévention par la quinine semble efficace dans les limites de son action. La question de la quinine résistance est très discutée : certains auteurs l'admettent, d'autres pas. Il semble que pratiquement les cas soient assez rares pour être négligés et que bien souvent la prétendue résistance d'un individu n'est due qu'à un défaut ou à une erreur d'application.

Par contre, la toxicité de la quinine n'est pas négligeable. Si on lui a attribué des méfaits dont elle n'était nullement responsable, tels que les avortements, en réalité dus au paludisme, lui-

même, préjugé encore très souvent solidement ancré chez les coloniaux, il n'en est pas moins vrai que certains accidents lui sont imputables.

Il y a des cas certains d'idio-syncrasie qui se traduisent à chaque prise, même minime, par des troubles quelquefois graves. On a constaté des œdèmes de Quincke et toutes les variétés d'accidents anaphylactiques. D'autres individus présentent des accidents hémorragiques ; on a signalé des hémorragies cutanées et l'on discute toujours du rôle de la quinine dans le déclenchement des crises de bilieuse hémoglobininurique dont certaines paraissent nettement liées à son absorption. On a cité aussi des cas de psychoses passagères. Ces troubles graves se retrouvent également chez les sujets ne présentant pas de sensibilité particulière, quand ils en absorbent une dose trop forte.

Enfin, les incidents résultant de son emploi prophylactique sont courants et souvent bien gênants quoique bénins ; ce sont les bourdonnements d'oreille et les troubles visuels particulièrement regrettables chez les aviateurs, la cyanose assez rare, les nausées et les vomissements pouvant aller jusqu'à l'intolérance digestive complète.

Que peut-on conclure de ce bilan des succès et des déboires dus à l'emploi de la quinine en prophylaxie individuelle ?

Malgré tous les reproches que l'on peut lui faire, la quinine, tant qu'elle était seule connue pour avoir une action sur les hématozoaires, a rendu d'incalculables services et il était juste de dire avec Manson que de ne pas en user était une « coupable légèreté ». Encore est-il qu'il fallait le faire à un rythme logique et à une dose suffisante et non toxique. On ne peut tout de même pas nier qu'elle a permis de mettre en valeur l'Algérie d'abord réputée inhabitable, associée au défrichement et à l'assèchement du pays. Elle a aussi sauvé à l'Armée d'Orient un nombre important de vies humaines et permis de maintenir un effectif suffisant pour continuer la lutte.

Mais la quininisation préventive présente de nombreuses lacunes. Sans même parler de la prophylaxie causale, la pro-

phylaxie clinique n'est pas sûre ; elle est même très fragile et facilement débordée au cours d'une recrudescence de l'endémie ou de fléchissement de la défense individuelle. De plus, son action sur les schizontes du *Pl. Falciparum* semble très facilement en défaut. D'une manière générale, on peut dire qu'elle met à l'abri des formes graves, mais qu'elle n'empêche pas sûrement les manifestations cliniques du paludisme. Elle n'a pour ainsi dire pas d'action sur les rechutes.

La quinio résistance n'existe peut-être pas ; elle est sûrement très rare, mais les cas d'intolérance ne sont pas négligeables et les individus qui y sont sujets ne peuvent absolument pas en user. Les incidents qu'elle détermine chez beaucoup d'individus, ainsi que sa saveur particulièrement amère sont des désagréments que l'on préférerait éviter.

Enfin, malgré tous les efforts tentés pour intensifier et étendre la culture des quinquinas, celle-ci reste très limitée, insuffisante et monopolisée par certains pays. Cette limitation influe sur le prix de revient de la quinine, fait non négligeable, et met le monde entier à la merci des pays producteurs. Ce sont ces considérations d'ordre pratique qui, peut-être encore plus que les lacunes de son efficacité ont, très tôt, incité les chimistes à chercher une « quinine synthétique » aisément et économiquement fabriquée.

Celle-ci ne fut jamais réalisée, mais d'autres corps synthétiques antipaludiques, différents de la quinine, ont fait leur apparition depuis une vingtaine d'années, et sont toujours l'objet d'expérimentations de recherches et de perfectionnement. Ont-ils réellement marqué un progrès sur la quinine ? C'est ce que nous allons envisager dans les chapitres suivants.

LES DÉRIVÉS DE L'ACRIDINE

Le premier antipaludique de synthèse réalisé est la plasmo-chin dérivé de la quinoléine, mais le premier qui se révéla à prédominance schizonticide est un dérivé de l'acridine. Celle-ci, elle-même dérivée de l'anthracène, avait déjà servi de point de départ à la fabrication de la gonacrine. Cette série de corps capables de fournir des produits bactériostatiques, semblait pouvoir en fournir également ayant des propriétés toxiques vis-à-vis de l'hématozoaire de Laveran. Les chimistes cherchèrent dans ce sens. Après bien des tâtonnements, les Allemands Mietzch et Mauss mettent au point en 1931 un corps qu'ils appellent « Atébrin ».

Presque simultanément, Fourneau, en France, crée le 866 R.P., bientôt appelé « Quinacrine ».

Et depuis cette date, ce corps est largement fabriqué et employé dans le monde entier sous des noms variés. C'est la « Mépacrine » anglaise, l'« Atabrin » américaine, l'« Acrique » russe, l'« Italchina » italienne, etc...

Au point de vue chimique, c'est le chloro-2 (diéthyl amino pentyl) amino 5 - Méthoxy 7 acridine.

Pratiquement on emploie les sels de ce corps : le dichlorhydrate, dans les comprimés de quinacrine, la méthane sulfonate dans la solution pour injections.

C'est une poudre jaune clair, de saveur amère, de réaction neutre. La solution est jaune, avec une fluorescence verte intense, propriété employée dans certaines techniques de recherche et de dosage.

L'action de la quinacrine fut étudiée expérimentalement sur le paludisme aviaire. Dans ce domaine, on utilisa particulièrement le canari, pour évaluer les propriétés schizonticides et donc l'action prophylactique clinique du médicament. Car pas plus que pour la quinine, on n'a pu mettre en évidence une action prophylactique causale.

Le test employé est celui que Roehl avait innové en 1926. On utilise le *Pl. relictum* conservé au laboratoire par passages successifs sur canaris. Si l'on inocule par piqûre intra-musculaire à un canari, du sang infesté, on obtient normalement l'infection en quatre à huit jours. Un corps est considéré comme prophylactique clinique quand l'infection est retardée au delà de dix jours, par administration, une première fois quatre heures après l'infestation, puis une fois chaque jour pendant les cinq jours suivants.

Kikuth et Giovannola démontrent en 1932, en comparant les effets de la quinine, de la plasmochine et de l'atébriane, que cette dernière prolonge l'incubation d'une façon notable.

Chez l'homme, de nombreuses observations montrent le pouvoir schizonticide de la quinacrine.

Cordes et de la Torre, à Cuba, constatent la disparition des schizontes du sang périphérique après un traitement de trois jours.

Napier et Das Gupta, à Calcutta, remarquent la rapidité de disparition des formes asexuées du parasite.

Mulhens et Fisher, à l'Institut de Médecine tropicale de Hambourg, traitent dix-sept cas par 0 g. 90 à 4 g. 80 d'atébriane : les parasites disparaissent du sang en trois à cinq jours.

Sioli étudie plus particulièrement l'action de l'Atébriane sur le *Pl. Vivax*. Il signale, en même temps que son action extraordinairement durable, la possibilité de la coloration de la peau en jaune. Il admet que pour avoir une action certaine, il faut une dose totale de 0 g. 60, répartie en doses fractionnées de 0 g. 20, sous peine de voir apparaître des troubles digestifs. A des doses moindres, l'action schizonticide semble moins sûre.

Richard Green étudie l'action de l'Atébrine sur les trois variétés de plasmodium : dix-huit cas en tout dont trois à Pl. Vivax, six à Pl. Falciparum, trois à P. Malariae et six cas d'infection mixte où l'on trouve du Pl. Falciparum et du Pl. Vivax. Ses conclusions sont :

1° L'action est constante sur les trois variétés ;

2° Elle s'exerce d'abord sur les schizontes jeunes qui dégènèrent.

Les grands schizontes semblent plus résistants.

3° Les schizontes de la fièvre quarte semblent les plus sensibles.

A. Sergent et P. Vogt administrent 0 g. 30 de quinacrine, en trois fois, quotidiennement ; et ceci pendant cinq jours. Le parasite en cause est le Pl. Falciparum. Après quatre à cinq jours, tous les parasites ont disparu.

Sicart, à la suite de quarante-trois observations faites en Tunisie, passe en revue l'action de la Quinacrine sur les trois variétés de parasites. Sur le Pl. Malariae, l'action est rapide et complète en deux jours ; sur le Pl. Vivax, elle est plus lente, mais sûre tout de même ; sur le Pl. Falciparum, son action est complète également.

Robin et Ragirot notent la disparition des schizontes toujours avant cinq jours d'absorption du médicament.

L'action prophylactique de la Quinacrine est étudiée en malariathérapie par James. En 1931, il constate un retard important dans l'incubation ou l'absence totale de manifestation fébrile par l'emploi d'une dose de 0 g. 60 ou de plusieurs doses de 0 g. 30 par jour.

Soesilo en 1934, à Java, étudie son action préventive chez des volontaires. Ceux-ci, au nombre de vingt et un, sont infestés par du Pl. Vivax 5 à 24 heures après avoir pris 0 g. 20 d'Atébrine et ils continuent cette prise journalière cinq jours après l'inoculation : six font une fièvre tierce bénigne et les quinze autres, surveillés pendant quinze mois, ne présentent aucune manifestation clinique.

La même année, Soesilo et Gilbert font une nouvelle expérience du même genre avec trente-deux volontaires. Cette fois,

vingt et un seulement reçoivent de l'Atébrine et les onze autres ne sont soumis à aucune prophylaxie. L'infestation est toujours faite avec du *Pl. Vivax*. Dix des onze individus ne recevant aucun médicament font un accès palustre et seulement six parmi ceux ayant reçu de l'Atébrine.

La première expérience de prophylaxie par la Quinacrine, faite au lac Kelbia, en Tunisie, en 1936, par Ph. Decourt et ses collaborateurs, est particulièrement intéressante, car elle donne un point de comparaison avec l'action de la quinine.

La Quinacrine est donnée dans un groupe, une fois par semaine, à la dose de :

0 gr. 10, de 0 à 3 ans ;

0 gr. 20, de 3 à 7 ans ;

0 gr. 30, de 7 à 11 ans ;

0 gr. 40, au-dessus de 11 ans et chez les adultes ;

l'index schizontique chez les soixante-treize enfants de ce groupe était, avant la prise du médicament, de 28,75. En octobre, qui représente la période où l'endémie atteint son maximum, il n'était plus que de 4,1. Tandis que les cent vingt-cinq témoins avaient à cette époque un index schizontique de 45.

Pour les adultes traités suivant cette même modalité, au nombre de cent soixante-dix-sept, l'index passe de 23,1 avant le traitement, à 0,5 au mois d'octobre. Les deux cent-quatre témoins accusent, à ce moment, un index schizontique de 32,3.

Dans un autre groupe, la Quinacrine est donnée deux fois par semaine :

0 gr. 10 de 0 à 7 ans ;

0 gr. 20 au-dessus de 7 ans et chez les adultes.

Les résultats sont pratiquement les mêmes.

Enfin, un troisième groupe reçoit de la quinine quotidienne-
ment :

0 gr. 40 pour les adultes ;

0 gr. 20 pour les enfants,

sous forme de chlorhydrate ;

0 gr. 10 de tannate pour les nourrissons.

Les résultats sont à peu près analogues avec la quinine quotidienne qu'avec la quinacrine bi-hebdomadaire ou hebdoma-

daire. Et même les index schizontiques ont plutôt moins baissé.

Quelques mois plus tard, les résultats de cette expérience ont été confirmés par ceux d'une autre faite à Menzel-Temine, au Cap-Bon tunisien. Les doses employées sont alors :

- 0 gr. 05 de 0 à 1 an,
- 0 gr. 10 de 1 à 3 ans,
- 0 gr. 15 de 3 à 6 ans,
- 0 gr. 20 de 6 à 9 ans,
- 0 gr. 25 de 9 à 12 ans,
- 0 gr. 30 pour les adultes.

La prophylaxie est précédée d'un traitement curatif de cinq jours, à la quinacrine également, car la plupart des individus sont largement infestés.

955 personnes reçoivent une prophylaxie hebdomadaire et 805 une prophylaxie bi-mensuelle. A la fin de l'expérience, on constate l'absence de nouvelle infestation et la disparition des accès de rechute chez les anciens impaludés. Par contre, des nouveaux venus au cours de l'expérience, ne recevant pas de Quinacrine, contractent dans le même temps, un paludisme avec accès typiques.

Marneffe, en Indochine, opérant en milieu infantile, conclut : « La prophylaxie par la Quinacrine serait plus efficace que la quinisation..., son action se prolongerait longtemps après son interruption. »

Cette action prolongée de la Quinacrine a été précisée par Ph. Decourt, c'est ce qu'il a appelé l'action « dysgonique » de la Quinacrine, qu'il faut distinguer de son action schizonticide.

Dans le paludisme d'invasion, les schizontes venant de réaliser la partie sexuée de leur cycle chez le moustique sont très virulents et capables de produire des accès graves. On s'efforce de les prévenir par une prophylaxie schizonticide. Mais bien que la Quinacrine semble plus efficace à ce point de vue que la quinine, elle laisse persister un certain nombre de schizontes dans le sang périphérique.

Dans le paludisme d'infestation ancienne, les schizontes se laissent peut-être moins facilement détruire mais deviennent de moins en moins virulents et, peu à peu, l'individu est susceptible

d'acquérir une certaine immunité naturelle. Celle-ci peut fléchir, nous l'avons vu, sous l'effet d'un surmenage physique ou d'une surinfestation particulièrement abondante. « La chimioprophylaxie devra alors s'efforcer de prévenir les rechutes par la création d'un état réfractaire artificiel qui vient renforcer l'immunité naturelle momentanément défaillante et stériliser la fonction de reproduction du parasite sans chercher fatalement pour cela la destruction du parasite lui-même. »

C'est ce pouvoir qu'a la Quinacrine, de maintenir un état réfractaire, que Ph. Decourt a appelé « action dysgonique ». Celle-ci consiste à rendre le parasite inapte à se multiplier dans un organisme.

Elle se traduit par l'absence de signes cliniques malgré la présence de schizontes dans le sang. A un sujet neuf, elle permet d'obtenir, sans accès, une immunité naturelle. Chez les impaludés de longue date, elle renforce cette immunité. La Quinacrine a donc une influence prépondérante sur le taux des rechutes. De même elle empêche les troubles accompagnant une schizogonie intense, comme la splénomégalie et l'anémie.

L'action « dysgonique » de la Quinacrine est de trois semaines. Elle nécessite, au départ, une certaine concentration du produit dans le sang. Elle décroît régulièrement au cours de ces trois semaines mais persiste après l'élimination de la Quinacrine qui est plus rapide.

Il est intéressant de constater les résultats pratiques enregistrés au cours des années où la Quinacrine a été employée en prophylaxie individuelle ; résultats obtenus grâce à sa double action, schizonticide et dysgonique.

Les conclusions des expériences entreprises par la S.D.N. en 1935-1936, dans cinq pays différents, l'Algérie, l'Italie, les Etats Malais, la Roumanie et l'U.R.S.S., étaient déjà encourageants : l'action prophylactique de l'Atébrine est au moins égale à celle de la quinine et les infections latentes paraissent retarder leurs manifestations un peu plus longtemps après la fin du traitement par l'Atébrine que par la Quinine ».

H. Monnier, à Tananarive, signale, qu'à son avis, c'est un « excellent médicament dont l'action sur les rechutes paraît être

meilleure que celle des autres antipalustres ». Il rencontre des insuccès qu'il attribue à des réactions individuelles et qui correspondent dans quatre cas sur six à des troubles toxiques.

Casini, en Sardaigne, emploie l'Atébrine bi-hebdomadaire et la quinine quotidienne dans deux groupes différents, pendant trois années de suite. En 1939, il publie les résultats. Dans le groupe recevant de l'Atébrine, on constate la première année quarante accès pour deux cent quarante-quatre individus traités ; la deuxième année, du mois de mai au mois d'octobre, quatre cas pour cent soixante-quinze sujets. Dans le groupe quininisé, il y a, la première année, quarante-sept accès pour trois cent douze sujets, et la deuxième année soixante-dix-huit pour trois cent quatre-vingt-onze. De plus, l'Atébrine semble particulièrement efficace sur les accès de tierce maligne.

En 1942, Sandicchi compare l'immunité naturelle chez des individus ayant pris pendant trois ans de l'Atébrine à celle d'individus ne suivant aucune prophylaxie. Au bout de ces trois ans, l'absence de médicament dans le premier groupe ne cause ni infection plus sévère ni un nombre de cas plus élevé que dans le deuxième. Voilà, pour le moins, de quoi ébranler les abstentionnistes qui préfèrent laisser évoluer quelques accès pour permettre à l'individu d'élaborer sa propre défense.

Au cours de la deuxième guerre mondiale, la Quinacrine est employée un peu par toutes les nations et comparée à la quinine. Les Américains concluent, en 1944, que l'Atabrine donne une prophylaxie certaine surtout pour le *Pl. Falciparum*, quand elle est donnée à la dose voulue, avant, pendant et après le séjour en pays d'endémie. Les Anglais, quoique volontairement réticents à cause du manque de recul de leurs expériences, admettent cependant que la Mépacrine n'est pas plus responsable d'effets toxiques que la quinine, qu'elle a une action plus certaine sur le *Pl. Falciparum* ; mais qu'elle ne semble pas pouvoir supprimer totalement les rechutes dues au *Pl. Vivax*. En définitive, ils pensent qu'elle remplacera avantageusement la quinine, même si celle-ci revient en abondance sur le marché mondial.

Des essais de prophylaxie sont faits dans l'Ouest africain. Au début cinq grains de quinine par jour se révèlent insuffisants. Puis huit à dix grains donnent un résultat prophylactique plus sûr, mais les troubles tels que dépression, bourdonnements d'oreilles apparaissent. Après le remplacement de la quinine par la Mépacrine, les troubles disparaissent. Une première posologie, deux fois 0 g. 10 par semaine pendant trois semaines en mai 1942, donne un taux d'accès de 155 0/00, pour 600 individus, tandis que 648 personnes recevant 5 grains de quinine par jour donnent un taux de 64,8 0/00. On change les doses de Mépacrine et on en donne 0 g. 40 par semaine en deux fois, jusqu'en novembre 1942 ; le taux des accès est alors de 412,4 0/00 et chez les quininisés de 651,7 0/00. En 1943, on répartit les individus en trois groupes de 2 à 3.000 sujets :

- Le groupe A : reçoit 5 grains de quinine par jour ;
- Le groupe B : reçoit deux fois 0 gr. 20 de Mépacrine par semaine ;
- Le groupe C : reçoit 0 gr. 10 de Mépacrine six jours sur sept.

Le dernier groupe donne le taux le plus bas d'accès.

Moesham, Yoeli et Finnegan rapportent des observations concernant un bataillon d'infanterie. Celui-ci séjourne dans un pays d'hyperendémie sans prophylaxie : on compte cent trente accès pour une seule semaine de juillet. L'année suivante, un autre bataillon séjourne au même endroit dans les mêmes conditions, mais en prenant de la Mépacrine : on constate seulement deux cas de paludisme avec accès. La moitié du bataillon supprime le médicament en quittant la zone infestée ; cette suppression prématurée se solde par 17 % d'accès. L'autre moitié continue la prophylaxie un mois après son départ et ne présente aucun accès.

Fairley, dans ses expériences avec des volontaires australiens, emploie la quinine à la dose de dix grains par jour et commence deux jours avant l'infestation. Il ne juggle pas les accès causés par le *Pl. Falciparum*, mais dans la majorité des cas, ceux causés par le *Pl. Vivax*. La Mépacrine, administrée à la dose de 0 gr. 10 par jour, supprime les accès à *Pl. Faldi-*

parum et, si elle est continuée assez longtemps après la période d'infestation, dans ce cas précis, pendant vingt-trois jours, il n'y a pas de rechute. S'il s'agit du Pl. Vivax, les accès ne se produisent pas, tant que dure l'absorption du médicament, mais l'on constate presque fatalement des accès quelques semaines après la fin du traitement. Dans l'application pratique de cette prophylaxie, on observe qu'en décembre 1943 le taux d'accès était de 740 0/00, et qu'en novembre 1946, dates entre lesquelles on a utilisé la Mépacrine, il n'est plus que de 26 0/00.

Un autre résultat intéressant est celui donné par le Service de prophylaxie du paludisme de l'Etat de Sao-Paulo. Les médicaments employés sont d'abord l'Atébrin « Bayer », puis l'Atabrine « Winthrop ». Il s'agit de troupes mobilisées. La méthode utilisée consiste en une imprégnation par prise de trois comprimés de 0 g. 10 pendant cinq jours consécutifs, suivie de sept jours de repos ; puis une prise prophylactique de trois comprimés tous les sept jours. Si les conditions d'endémie s'aggravent, l'absorption se fait tous les quatre jours. 4.112 individus mobilisés sont soumis à ce régime. En trois années, de 1943 à 1946, on constate trente-sept accès palustres. Les cas qui ont pu échapper au contrôle sont pratiquement négligeables puisqu'ils n'ont fait l'objet d'aucun rapport. Là où les troupes n'ont pas été traitées, les accès ont été excessivement fréquents. Et la population civile de cette région, non traitée, accuse 11.142 accès pendant le même temps. Cette prophylaxie aux doses indiquées s'est donc révélée très satisfaisante. Il est à noter que l'on découvert différents cas de parasitisme sans symptôme clinique.

Il semble que chaque fois que la prophylaxie quinacrinique a été appliquée avec toutes les garanties de sérieux nécessaires, elle se soit cliniquement révélée supérieure à celle établie par la quinine. Mais certains auteurs lui reprochent une toxicité excessive.

Expérimentalement, la toxicité de la Quinacrine a été recherchée sur différents animaux. Elle varie selon l'espèce de ceux-ci.

Le chat tolère bien 0 g. 05 par kilogramme de poids, mais les symptômes d'intoxication commencent à se manifester avec

0 g. 07 par kilogramme de poids et à 0 g. 10 l'animal tombe en collapsus et meurt.

Des lapins traités par 0 g. 10 par kilogramme de poids, per os, pendant six jours consécutifs, ne montrent pas le moindre symptôme morbide. Chez les animaux ayant reçu de très fortes doses, on remarque un certain degré de dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal et des cellules hépatiques.

En ce qui concerne le rat, chez lequel la toxicité chronique a été étudiée par G. Fitzhugh, AA. Nelson et H.O. Cavery, il semble que la plus petite quantité de Quinacrine produisant un léger effet toxique est 4 mg. par kilogramme de poids administrés pendant deux ans. Ces doses toxiques, chez le rat, comme chez les autres animaux, sont, proportionnellement, largement au-dessous des doses prophylactiques employées chez l'homme.

On note que le médicament s'accumule dans les tissus. Il est à remarquer aussi que les rats nourris avec un régime riche en protéines sont plus sensibles que les autres aux effets toxiques de la Quinacrine.

Bien que la toxicité de la Quinacrine chez les animaux semble insignifiante à des doses correspondantes à celles employées en prophylaxie humaine individuelle, il est rapporté des cas authentiques d'accidents dûs à son emploi.

Nous ne citerons que pour mémoire la coloration jaune dont certains individus sont plus facilement victimes que d'autres. C'est un inconvénient d'ordre esthétique, certes, mais malgré tout secondaire puisqu'en aucun cas il ne s'agit de photosensibilisation et qu'elle disparaît avec la cessation de l'absorption du médicament et n'atteint que certains sujets. Elle ne doit jamais être confondue avec un ictère.

Mais là ne se limitent pas les inconvénients de la quinacrine. Elle peut provoquer des troubles digestifs rarement graves mais pouvant empêcher l'absorption du médicament. On note, en effet, chez certains individus, des gastralgies, des nausées, et même des vomissements, des troubles intestinaux. Chez l'adulte ces troubles disparaissent le plus souvent quand le médicament est pris au cours d'un repas de préférence riche en aliments hydrocarbonés. Les vomissements, particulièrement fréquents et

graves chez les nourrissons, peuvent alors être une contre-indication.

Parmi les troubles nerveux, le plus souvent rencontré est, sans contredit, la céphalée, tout aussi fréquente que les troubles digestifs et cédant dans les mêmes conditions. Mais on a fait, dans ce domaine, des reproches beaucoup plus graves à la quinacrine. Chorémis et Spiliopoulos rapportent en 1938 un cas d'aphonie et de dysphagie apparus après l'absorption de 0 gr. 10 d'atébrine chaque jour pendant cinq jours consécutifs, chez un enfant de dix-huit mois. Ces phénomènes durent pendant trois mois après la fin de l'emploi du médicament, puis disparaissent. Ils notent également des polynévrites périphériques avec paralysie des membres inférieurs, atténuée aux membres supérieurs, apparues chez des enfants de huit, dix et onze ans, et régressant après la cessation de l'absorption. Les enfants semblent, dans l'ensemble, plus fragiles vi-à-vis de la quinacrine ; mais même chez eux, les cas où les accidents revêtent cette gravité sont extrêmement rares et il faut remarquer les doses particulièrement élevées employées.

Les psychoses semblent plus fréquentes. N.H. Schwapuri en rapporte trois cas qu'il a observés aux Indes en 1939. Il rapporte que ces psychoses, d'ailleurs dues aussi à de fortes doses d'atébrine, ne sont « ni fatales, ni permanentes ».

C'est pendant la deuxième guerre mondiale que l'on commence à constater des cas de troubles mentaux en nombre relativement élevé. Ces troubles semblent particulièrement fréquents chez les soldats anglais et américains. Dans la plupart des cas ils sont dûs à des doses supérieures aux doses prophylactiques généralement employées : un soldat démobilisé depuis un mois, ayant des antécédents paludéens, prend 80 comprimés de quinacrine en trente jours ; il présente une excitation mentale marquée. Un homme absorbe un comprimé de 10 cg. trois fois par jour, puis quinze comprimés par jour ; il présente un changement notable dans son comportement et néglige son travail. Ces troubles cessent une semaine après la fin de l'absorption. Une jeune Chinoise utilise un comprimé trois fois par jour jusqu'à l'absorption totale de trente comprimés ; elle devient

excitée, est affligée de logorrhée et paraît présenter un changement définitif de son comportement.

Hoobler, dans une expérience chez trente et un volontaires indemnes de paludisme, leur fait absorber :

- 10 cg, par jour pendant une ou deux semaines ;
- Puis 10 cg. deux fois par jour pendant une semaine ;
- Puis 40 cg. trois fois par jour pendant un jour ;
- Puis 30 cg. trois fois par jour le lendemain ;
- Puis 10 cg. trois fois par jour pendant quatre jours.

Il observe de la céphalée, de l'agitation, de la logorrhée, du tremblement, des insomnies, de l'anxiété et trois cas de psychose nette avec délire, hallucinations et modification profonde du comportement. Il conclut : « Tous ces symptômes, apparaissent généralement après l'absorption de fortes doses, mais dans trois cas on les a observés au cours de la période pendant laquelle les sujets prenaient 20 cg. de quinacrine par jour ». Cette dose est également supérieure aux doses prophylactiques employées dans n'importe quelle méthode.

La quinacrine peut également provoquer des perturbations dans la formule sanguine. On note couramment une diminution de polynucléaires neutrophiles et une augmentation des lymphocytes et des monocytes ; et plus spécialement des polynucléaires éosinophiles. Les cas d'agranulocytose sont rares et liés à l'absorption de doses massives. Il existe par contre des cas d'anémie aplastique liés d'une façon certaine à l'absorption quotidienne de 0 gr. 10 de quinacrine.

Enfin, les accidents qui semblent les plus graves sont les hépatites avec quelquefois insuffisance hépatique grave et les dermatites dont quelques-unes sont excessivement rebelles. C.M. Agress observe cinq cas d'intoxication quinacrinique dont deux dûs à l'absorption d'une dose prophylactique de 0 gr. 10 par jour, six jours par semaine, avec dermatite exfoliatrice et un certain degré d'hépatite. Un seul des deux individus, soumis aux doses prophylactiques, survécut. Tous étaient de race jaune. Peut-être une certaine susceptibilité raciale pourrait-elle être invoquée ; ou une nourriture insuffisante et une déficience physique qui diminuerait la tolérance hépatique ; tous étaient des

soldats blessés et fatigués. Mais aussi cette réaction toxique semble liée à la répétition trop fréquente de l'absorption du médicament.

Parmi des soldats de Nouvelle-Guinée, un lichen plan apparaît chez certains trois à six mois après le début de l'absorption de Mépacrine.

En Italie, Peterkin et Hair découvrent vingt-six cas de dermatite exfoliatrice dues d'une façon certaine à l'atébrine, parmi les troupes anglaises et canadiennes.

D'après Thomas et Nisbet, les dermatites rencontrées sont de trois formes : le type eczématoïde, le plus commun ; le type lichénoïde, et le type exfoliatif qui succède à l'un des précédents.

Les accidents dûs, dans certains cas, à l'absorption de quina-crine sont indéniables. Ne sont-ils pas liés dans une certaine mesure à une erreur de posologie qu'une meilleure application de la connaissance de son métabolisme et de son mode d'action permettrait de rectifier ?

La quina-crine est entièrement absorbée par le tractus gastro-intestinal. En effet, on n'en retrouve pratiquement pas dans les matières fécales.

Elle n'apparaît que progressivement dans le sang après son ingestion. Le maximum de concentration est atteint au deuxième ou au troisième jour qui suit la dernière prise, au cours d'un traitement curatif. Il décroît ensuite progressivement jusqu'à disparition en un temps à peu près égal. De même en prophylaxie, la répétition hebdomadaire de 0 gr. 30 donne un maximum de concentration vers le troisième jour qui suit la prise. Ce taux maximum est constant pour un individu donné, quelles que soient la fréquence et la dose du médicament, il n'est jamais dépassé. Cette fixité du taux maximum de concentration sanguine paraît maintenue grâce « à l'action synergique du foie qui le fixe et du rein qui l'élimine ». Si la dose ingérée est supérieure à la dose utile, elle est accumulée jusqu'à saturation dans les tissus et particulièrement dans le foie et les cellules de la peau qu'elle colore. Cette saturation se traduit lors d'une reprise ou sous l'effet de la continuation du traitement par une augmen-

tation d'élimination urinaire. Après avoir atteint sa concentration maxima, le taux sanguin de la quinacrine décroît. » L'on peut admettre que la durée de protection conférée par l'absorption de 0 gr. 30 de quinacrine est d'une semaine ».

Il ne faut pas oublier, non plus, que l'action schizonticide liée à la présence du produit dans le sang est prolongée en prophylaxie, par son action « dysgonique », qui donne une large marge de sécurité. Elle dure environ trois semaines mais va en s'affaiblissant ; aussi, plus l'endémie est forte dans un pays et plus les surinfestations de l'individu sont massives et fréquentes, moins longtemps sera efficace cette action. La dose de 0 gr. 30 dans une journée « semble la dose optima pour faire apparaître l'action dysgonique et la maintenir ». (Ph. Decourt.)

Dans le sang, la quinacrine semble se fixer sur la partie protidique des globules rouges. En effet, l'affinité globulaire est évidente aussi bien « in vivo » que « in vitro ». Et le rapport de concentration érythroplasmatique est sensiblement le même que celui des extraits secs des globules et du plasma. Or ces extraits secs sont pratiquement uniquement constitués par les protéines. Il est donc logique de conclure à la fixation de la quinacrine par les protéines du sang. Ceci peut expliquer certains cas d'intolérance individuelle ou raciale en rapport avec une protidémie plus élevée.

L'élimination de la quinacrine se fait par les urines. « A la suite d'un traitement de cinq jours, elle n'apparaît dans les urines qu'après un certain laps de temps. » Ensuite, il y a une élimination assez importante pendant quatre à cinq jours, puis elle décroît en quantité pendant un mois. Enfin, vient « une période prolongée d'élimination résiduelle ». Nous avons déjà vu qu'une répétition intempestive du traitement augmentait le taux d'élimination urinaire et non celui de la concentration sanguine, ce qui semble traduire une saturation des tissus : il y a là un gaspillage inutile et peut-être aussi un facteur de toxicité. Et certaines conclusions pratiques semblent pouvoir être tirées de ces données au point de vue de la posologie.

Les Anglais emploient la dose de 0 gr. 10 par jour, tous les jours sans exception. Les Américains utilisent 0 gr. 10 par jour, six jours sur sept. Ph. Decourt, en France, préconise une dose fixe journalière de 0 gr. 30 prise tous les cinq jours en pays très impaludé et une fois par semaine en pays moyennement impaludé.

Or, nous avons vu que d'après le métabolisme de la quina-crine dans le corps humain, il était d'abord nécessaire d'absorber une certaine dose initiale pour obtenir la concentration sanguine maxima voulue et que cette dose optima semblait être 0 gr. 30, qu'il paraît aussi simple d'absorber en une seule fois qu'en trois. Cette dose de 0 gr. 30 est d'ailleurs également la dose nécessaire pour faire apparaître l'action dysgonique.

Ensuite, une répétition trop fréquente entraîne non une concentration sanguine plus forte, mais une élimination urinaire plus importante, d'où véritable gaspillage. Et ce qui semble plus lourd de conséquence, cette répétition maintient un stock important de médicament dans les tissus électifs. Là, est peut-être l'explication du fait que les accidents graves sont plus souvent accusés par ceux qui préconisent des doses journalières ou presque, sans interruption notable, ne permettant pas ainsi le « nettoyage » de ces tissus ; cela pourrait expliquer les hépatites graves et les dermatites irréversibles. La toxicité chez l'animal était extrêmement faible mais elle existait, et une action constante du médicament sur les cellules, accompagnée peut-être d'une fragilité personnelle plus grande peut rendre cette toxicité réelle chez l'homme.

D'ailleurs, Billiotet, à propos d'un changement de posologie, passant de 0 gr. 30 tous les sept ou dix jours qui avait donné satisfaction au point de vue prophylactique, à 0 gr. 10 par jour, six jours sur sept, souligne que non seulement la prophylaxie n'est pas plus efficace, le service pas simplifié et la consommation doublée, mais en plus que l'action est plus néfaste sur l'organisme : on constate une coloration jaune des téguments et surtout des congestions hépatiques aiguës avec insuffisance hépatique marquée.

La dose à employer semble donc être une dose quotidienne fixe de 0 gr. 30. Le rythme auquel cette dose fixe est absorbée peut varier. J. Canet, qui étudia la question sur une grande échelle en Indochine, remarque : « Il y a des circonstances où une prophylaxie minime, à petites doses espacées, suffit largement, d'autres où il faut de toute nécessité rapprocher les distributions ». C'est aussi l'avis de Ph. Decourt, qui conseille de la prendre tous les cinq ou sept jours, suivant le taux d'endémicité. Chez les enfants, la dose quotidienne sera :

0 gr. 05 de 0 à 1 an,
0 gr. 10 de 1 à 3 ans,
0 gr. 15 de 3 à 6 ans,
0 gr. 20 de 6 à 12 ans,
0 gr. 30 au-dessus,

Le rythme sera le même que celui des adultes.

En résumé, la quinacrine, comme la quinine, n'exerce pas une prophylaxie causale. Mais elle exerce par sa double action schizonticide et dysgonique une prophylaxie clinique plus sûrement efficace que la quinine, surtout pour le *Pl. Falciparum*.

Son action sur les rechutes est beaucoup meilleure que celle de la quinine après cessation de l'ingestion. Cependant comme cette dernière, elle est inactive sur les formes extraérythrocytaires du *Pl. Vivax* et n'empêche donc jamais les rechutes qui lui sont imputables.

Les troubles désagréables que détermine la quinacrine d'une façon courante, nausées, vomissements, céphalées, sont souvent jugulées par certaines précautions : prise du médicament au cours d'un repas riche en féculents, tandis qu'on ne peut rien sur les troubles dus à l'ingestion de quinine. De plus, cette dernière provoque parfois de véritables accidents anaphylactiques qui ne se rencontrent jamais avec la quinacrine malgré la susceptibilité de certains individus. Et seule la quinine provoque des troubles visuels particulièrement gênants pour certains sujets, tels les aviateurs. Enfin, elle est d'un emploi beaucoup plus économique et peut être facilement produite.

Il reste néanmoins que la quinacrine présente des inconvénients réels. Elle détermine chez certains individus une coloration jaune d'un effet esthétique désastreux. Et bien quelle soit passagère et sans gravité en soi, elle est à l'origine de nombreux refus et de l'entêtement de nombreux individus vivant dans les pays où sévit le paludisme, à lui préférer la quinine.

Enfin, les troubles graves et parfois mortels qu'elle a pu provoquer sont souvent dûs à une erreur de posologie. Il n'en reste pas moins qu'ils indiquent une toxicité non négligeable pour un médicament qui doit pouvoir être mis entre les mains les plus inexpérimentées.

Aussi les recherches n'ont pas cessé d'être actives pour découvrir un corps nouveau qui, présentant tous les avantages de la quinacrine, n'en aurait pas les inconvénients.

LES DÉRIVÉS DE LA QUINOLÉINE

Le noyau quinoléique est le noyau actif de la quinine ; il est normal qu'en cherchant à fabriquer une quinine synthétique on se soit efforcé de construire à partir de lui. Les premiers antipaludiques de synthèse obtenus furent donc des dérivés de la quinoléine. C'est vers 1924 qu'apparaissent en thérapeutique la Plasmochin allemande et la Præquine française, 6 méthoxy 8 diethylamino-isopentylamino quinoléine. Ce corps se révéla rapidement d'une toxicité assez importante, tout particulièrement sur les hématies. En France on étudia alors le 710 F ou Rhodoquine ; c'est un corps très voisin, le 6 méthoxy 8 diethylamino,propylamino quinoléine d'action thérapeutique égale, n'ayant pas d'action néfaste sur les hématies mais atteignant les cellules nerveuses. Une heureuse association des deux à parties égales sous le nom de Rodopréquine en conservant, à dose égale, une activité égale contre le parasite diminue la toxicité de moitié dans chaque domaine.

Ces produits ont un certain pouvoir schizonticide. Cette action a été soulignée par Ph. Decourt, qui constate qu'elle existe, mais à des doses toxiques ou subtoxiques. En malaria-thérapie, P. Mollaret et J. Schneider ont montré, sur des souches peu virulentes, l'existence de cette action. Dans la pratique, aux doses bien tolérées, l'action est seulement gaméticide. Ch. Grimes et J. Lavergne rapportent trois observation où la Rhodoquine a joué un rôle prophylactique réel. Mais l'équilibre obtenu est instable, les doses doivent être relativement élevées et trop proches de la dose toxique pour être d'un emploi courant.

Plus intéressante est l'action de ces médicaments sur les rechutes ; liée à une action antischizogonique ou sur les formes

extra érythrocytaires, elle est certaine. Et l'intérêt de ces médicaments en prophylaxie individuelle est leur association à un schizonticide, particulièrement chez les anciens paludéens et dans les infestations à *Pl. Vivax*. En France, cette association existe sous le nom de Prémaline. Ce fut d'abord une association dans un comprimé de couleur jaune, de 0 gr. 10 de quinacrine et de 0 gr. 01 de Rodopréquine. Actuellement elle est devenue blanche (Prémaline N), par remplacement de la Quinacrine par un autre schizonticide, la Nivaquine, à la même dose. Elle peut être prise, par exemple, une fois par mois en remplacement du schizonticide simple, à la dose de trois comprimés dans la journée, ou même une fois par semaine.

A l'étranger, les gamétocides dérivés de la quinoléine sont la Pamaquine anglaise, qui correspond à la Præquine ; le Plasmo-cide, en Russie, qui correspond au 710 F, et la Pentaquine, récemment découverte et expérimentée par les Américains. De formule un peu différente, ce produit serait moins toxique mais d'action également plus faible. Tous ces corps se prennent à la dose de 0 gr. 03 par jour.

Continuant les recherches autour du noyau quinoléique, les chimistes, par un simple déplacement de la chaîne animée, obtiennent une nouvelle série de corps de faible action gamétocicide mais qui devaient par contre montrer une action élective sur les schizontes. Ils paraissent devoir remplacer les dérivés acridiniques.

Les premiers corps de cette nouvelle série sont élaborés par des chimistes allemands : ce sont la Sontoquine et la Résoquine. Ils sont décrits en 1938-39 par Kikuth, qui donne en même temps les résultats de ses expérimentations dans le domaine du paludisme aviaire. Bien que ces essais paraissent encourageants, les auteurs allemands semblent s'en désintéresser.

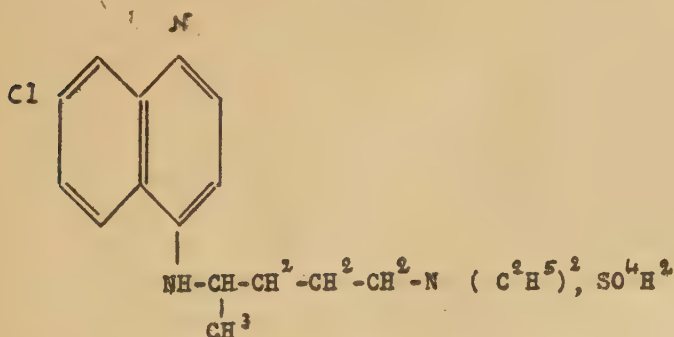
Les premiers essais cliniques sont faits en Tunisie : par Ph. Decourt en 1941, au Kef ; puis par Durand et J. Schneider, à Tunis, en 1942-43. Enfin, par Ph. Decourt et J. Schneider à Ghardimaou. Ils ont pour objet le méthyl 3 (diéthylaminopentyl) amino 4 - chloro 7 quinoléine, qui correspond à la Sontoquine.

Trois sels sont expérimentés : le méthylène bisoxynaphtoate (Nivaquine M), le résorcine carbonate (Nivaquine R) et le dichlorhydrate ou Nivaquine C qui est le 3038 R.P. Ce dernier corps se montra le plus actif comme schizonticide et supérieur à la quinacrine à dose égale.

En 1943, ces résultats sont communiqués aux médecins de l'Armée américaine et publiés en 1944 au Congrès Interallié d'Alger. A partir de ce moment, les expérimentations cliniques se poursuivent un peu partout. Le dibromhydrate de la méthyl 3 (diéthylaminopropyl) amino 4-chloro quinoléine ou Brachysan se montra sans intérêt. Le dérivé retenu en définitive dans cette série est le corps correspondant à la Résoquine. D'activité égale à celle de la Nivaquine C et dont la formule ne diffère que par l'absence d'un dérivé méthyl sur le noyau, il est d'une fabrication plus facile et donc d'un prix de revient plus bas ; c'est la raison qui le fit préférer. En France c'est le 3377 R.P. ou Nivaquine B. En Amérique, c'est le S.N. 7618 ou Chloroquine.

La Nivaquine est actuellement fabriquée en France sous forme de sulfate. En Amérique, on emploie le diphosphate sous le nom d'Aralen.

La Nivaquine est le Sulfate de (diéthyl amino 4-méthyl 1 butyl) amino 4-chloro 7 quinoléine, dont la formule est :



C'est une poudre blanche cristalline, inodore, très amère. Elle est très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool méthylique, le glycol, l'alcool benzylique et l'acide acétique, peu soluble dans

l'alcool éthylique à froid, un peu plus à l'ébullition, très peu soluble dans l'acétone, le chloroforme, le cyclohexane, le benzène, l'éther sulfurique et le dioxane.

Son action schizonticide s'est tout de suite révélée très efficace sur les paludismes aviaires. Loeb, opérant avec la chloroquine, donne des résultats très précis : elle est trois fois plus active que la Quinacrine sur le Pl. Cathemerium du canard et du canari ; trois à quinze fois plus active sur le Pl. Gallinaceum de la poule, et deux fois et demie plus active sur le Pl. Lophuræ du canard.

De même Bovet, Decourt, Schneider et Montézin, étudiant son activité sur le Pl. Relictum et le Pl. Præcox du canari, lui reconnaissent une action à peu près égale à celle de la Quinacrine, la dose minima active étant de 15 mg. par kilogramme de poids. Sur le Pl. Gallinaceum du poulet par voie sous-cutanée, la Nivaquine est nettement plus active ; la dose minima active étant cette fois de 1 mg. par kilogramme de poids au lieu de 10 mg. de Quinacrine, par voie buccale, la supériorité s'affirme encore puisque la dose minima active est alors de 3 mg. 8 pour 80 mg. de Quinacrine.

Chez les oiseaux, la Nivaquine se montre donc nettement plus active que la Quinacrine ; mais toutes les expériences faites dans ce domaine ont montré qu'on ne peut conclure à leur exacte correspondance chez l'homme. Aussi est-il intéressant d'étudier son action dans le domaine expérimental humain qu'offre la malariathérapie.

Là encore son action schizonticide se révèle constante ; les parasites disparaissent du sang vers le troisième jour après une administration minima de 6 à 8 cg. par jour pour le Pl. Vivax. Ces essais, faits par J. Schneider dans le service de malariathérapie du Professeur Mollaret, montrent, en outre, qu'à la dose de 30 cg. par jour pendant trois jours, une semaine avant l'inoculation infestante, elle empêche l'apparition de l'accès ; et l'augmentation de la dose ne prolonge pas le temps de protection : ceci est probablement dû au métabolisme du médicament dans l'organisme.

A l'Hôpital Cocard, de Fès, Schneider et Méchali, étudient l'activité comparée de la Nivaquine B, la Nivaquine C, la Paludrine et la Métachloridine. Dans les cas de Pl. Vivax, la durée moyenne de la persistance des schizontes est de 2 jours 20 avec la Nivaquine B et 2 jours 80 avec la Nivaquine C. Avec le Pl. Falciparum, l'infestation parasitaire persiste en moyenne 2 jours 76 après absorption de Nivaquine B et 2 jours 50 avec la Nivaquine C. Les doses employées sont dans les deux cas : 0 g. 60 le premier jour, 0 g. 50 le deuxième jour et 0 g. 30 les trois jours suivants.

L'action schizonticide et préventive de la Nivaquine est donc au moins équivalente à celle de la Quinacrine dans le paludisme humain expérimental. Il reste à constater un résultat analogue dans la prophylaxie individuelle pratique.

Goldsmith emploie la Chloroquine chez des ouvriers des plantations de thé aux Indes. Pendant la période d'essai, on supprime la lutte anti-anophélienne. Ces ouvriers sont répartis en trois groupes : un groupe de 76 sujets, ne recevant aucun médicament, sert de témoin; un autre de 74 sujets reçoit un comprimé d'Atabrine par jour dans un but de comparaison ; un dernier groupe, comprenant 73 individus, absorbe un comprimé, correspondant à 0gr. 30 de Chloroquine par semaine ; et ceci pendant huit à quatorze semaines. Les résultats prophylactiques les meilleurs sont ceux du troisième groupe. La conclusion est la même pour une expérimentation portant sur trois groupes de 12 enfants âgés de six à quatorze ans. Dans les deux cas, les groupes témoins montrent une proportion très forte de cas de paludisme.

Berbérian et Denis, l'expérimentant dans l'armée, commencent par une imprégnation de l'organisme en administrant 0 gr. 30 de Chloroquine deux jours consécutifs. Ils continuent en donnant un comprimé une fois par semaine. Ils comparent ainsi l'action de la Chloroquine hebdomadaire dans deux compagnies de 137 hommes chacune, à celle de l'Atabrine donnée à la dose de 0 g, 10 d'abord deux fois par semaine, puis une fois par jour aux 135 hommes d'une troisième compagnie. La conclusion est que, dans ce cas, où le Pl. Vivax est en cause, la Chloro-

quine hebdomadaire est aussi efficace que la Quinacrine quotidienne.

Doucet l'administre à des enfants impaludés. Un premier groupe de 25 enfants témoins, impaludés dans une proportion de 80 %, ne prend rien. Dans un autre groupe, également de 25 enfants, impaludés dans une proportion de 84 %, chaque sujet reçoit une fois par semaine 0 g. 125 de Chloroquine ; dans ce dernier groupe, les schizontes ont totalement disparu du sang périphérique en six jours. De même, 30 Européens, prenant un comprimé de Chloroquine par semaine, pendant six mois, ont, chaque mois, un examen sanguin négatif.

Schneider, Decourt et Méchali ont employé la Nivaquine en prophylaxie individuelle suivant deux types, en Tunisie. D'une part, à Ghardimaou, chez une partie d'une population autochtone impaludée, tandis que le reste de la population n'est soumis à aucune prophylaxie. 196 individus reçoivent, sans aucun dommage, pendant six mois, une dose quotidienne de 0 g. 10 : leurs index spléniques passent de 10,4 % à 4,73 % et leurs index plasmodiques de 4,73 % à 0 % et on ne signale aucun accès. Tandis que les index plasmodiques de 640 témoins passent de 3 à 10 % et que l'on note chez ces derniers 160 cas de paludisme confirmé.

Dans la région de Aïn-Draham, d'autre part, 148 sur 150 ouvriers européens venant en pays palustre pour la première fois, reçoivent 0 g. 10 de Nivaquine par jour, et ne font aucun accès. Les deux individus qui refusèrent d'absorber le médicament, eurent des accès et l'examen sanguin révéla du Pl. Vivax. Chez les 800 ouvriers indigènes servant de témoins on constate 319 accès.

Dans tous les cas observés, la Nivaquine supprime en même temps que les accès, les rechutes, quand il s'agit de Pl. Falciparum. Les rechutes à Pl. Vivax demeurent quand on cesse le médicament, mais elles sont moins nombreuses et plus espacées qu'avec la Quinacrine.

Récemment, des essais de prophylaxie ont été réalisés dans des groupes de travailleurs européens, au Cameroun et au Gabon. Au Cameroun, le nombre des personnes recevant de la

Nivaquine passe de 60 au début à 100 au mois d'avril 1949, et depuis qu'elle est prise régulièrement à la dose de 0 g. 10 chaque jour, il n'y a eu aucun cas de paludisme. Au Gabon, l'emploi de la Nivaquine, aux mêmes doses, commence au mois de mai 1948, date à laquelle quelques personnes seulement y sont soumises : progressivement, le nombre de celles-ci est augmenté et en avril 1949, 141 individus en reçoivent 0 g. 10 quotidiennement : chez tous ceux qui sont soumis à cette prophylaxie, les manifestations palustres ont complètement disparu. Un individu ayant, au cours d'un déplacement, remplacé celle-ci par la quinine, fit un accès.

La Nivaquine est donc un schizonticide et un prophylactique plus actif que la Quinacrine à dose égale. La protection qu'elle détermine contre les *Pl. Falciparum* et *Malariae* est absolue; celle contre le *Pl. Vivax* laisse subsister les rechutes après l'arrêt du médicament en pays non infesté.

Il ne suffit pas cependant qu'elle soit active, il faut également qu'elle ne soit pas toxique.

Dans les essais sur l'animal Loeb et ses collaborateurs ont remarqué que si la toxicité de la Chloroquine est à peu près égale à celle de la Quinacrine, chez le singe et le rat à dose curative, elle l'est moins chez ces mêmes animaux administrée d'une façon prolongée. D'après les travaux de Bovet, Decourt, Schneider et Montézin, la toxicité vis-à-vis de la souris de la Nivaquine est légèrement plus forte que celle de la Quinacrine, particulièrement par voie buccale. Chez le lapin, la dose minima mortelle est la même pour les deux produits par voie veineuse, plus faible par voie buccale et légèrement supérieure par voie sous-cutanée pour la Nivaquine ; et l'intoxication due à des doses de l'ordre de $1/50^{\circ}$, du $1/10^{\circ}$ puis du $1/5^{\circ}$ de la dose toxique administrée pendant dix jours, se révèle par une simple albuminurie passagère cessant avec la fin de l'absorption du médicament.

Mais, pas plus que pour son activité, la toxicité d'un produit chez un animal ne peut faire préjuger d'une manière certaine le degré de son action nocive chez l'homme.

Dans la prophylaxie humaine pratique, tous ceux qui l'ont employée soulignent la parfaite tolérance de l'homme à la Nivaquine et particulièrement des enfants. Berberian et Denis, entre autres, font remarquer qu'on peut la prescrire impunément à des nouveau-nés et au cours de la grossesse.

Les quelques troubles désagréables que l'on signale quelquefois coïncident en général avec des doses employées en thérapeutique curative. Ce sont des céphalées transitoires, des troubles gastro-intestinaux et du prurit. Most a constaté des érythèmes, des urticaires ou des éruptions papuleuses bénignes. Ces troubles sont d'ailleurs toujours passagers et cessent le plus souvent en peu de temps sans que l'on ait besoin de suspendre le traitement.

Aux doses prophylactiques, plus faibles, mais plus prolongées, ces troubles semblent exceptionnels. Loeb fait ingérer 0 g. 50 de Chloroquine à 31 individus pendant onze mois : il ne remarque aucun trouble ; et chez 5.000 individus recevant des doses supérieures aux doses habituelles, il n'apparaît que quelques troubles désagréables. Dans aucun cas il n'y a eu de lésion organique. Dans un autre groupe de 31 sujets, ce même auteur découvre un lichen plan à la suite d'une absorption de 0 g. 50 par semaine pendant huit mois ; il disparaît d'ailleurs en dix jours après la suspension du médicament.

E. Carroll remarque qu'il constate avec la Nivaquine moins de troubles gastro-intestinaux qu'avec la Quinacrine, pas de psychoses et constatation d'ailleurs générale, pas de coloration de la peau.

Decourt et Schneider l'administrent à la dose de 0 gr. 30, en vue d'étudier la tolérance humaine : elle ne provoque aucune douleur gastrique et, même, elle a pu être absorbée par une malade ayant des douleurs gastriques d'origine ulcéreuse, sans qu'elle en souffre davantage. Elle peut être prise à jeun, sans inconvénient, tandis qu'à dose égale la Quinacrine, pour être bien tolérée, doit, le plus souvent, être absorbée au cours d'un repas riche en féculents. Les typhiques eux-mêmes, pourtant particulièrement fragiles et intolérants à l'égard de nombreux médicaments, sont susceptibles de l'ingérer sans présenter aucun

trouble particulier. A la dose de 0 g. 60, 0 g. 80 et même 1 g. par jour, elle a été admirablement bien tolérée : et à la dose de 0 g. 10 par jour, des centaines de personnes l'ont reçue pendant plusieurs mois, sans présenter aucun signe d'intolérance et, en particulier, pas de jaunissement.

La Nivaquine semble donc réellement beaucoup mieux tolérée par l'organisme humain que la Quinacrine et à des doses supérieures aux doses nécessaires. Mais il convient cependant de l'employer suivant une méthode en accord avec son métabolisme.

Ce dernier a de nombreux points communs avec celui de la Quinacrine mais ne peut cependant pas lui être superposé.

Sa concentration sanguine maxima est obtenue plus rapidement en six à huit heures, à la suite de l'ingestion d'une dose unique de 0 g. 30 ; elle est alors de 0 mg. 50 par litre de plasma. Si l'on administre 0 g. 30 par jour pendant six jours, le taux maximum plus élevé, puisqu'il est alors 0 mg. 65 par litre de plasma, n'est atteint que vers le septième jour. Il est à remarquer aussi que la Nivaquine n'a pas la localisation élective de la Quinacrine sur les matières protéiques du sang.

Elle est, par contre, en très grande partie stockée et métabolisée dans l'organisme comme cette dernière, puisque dans les urines, seule voie d'élimination, on n'en rencontre guère que 30 % au maximum. Elle se trouve surtout dans le foie, la rate, le rein et les poumons à une concentration supérieure à celle du plasma et proportionnelle à la dose ingérée.

Cette élimination, après une absorption unique de 0 g. 30, commence dans les vingt-quatre premières heures. En quarante-huit heures, elle est de 10 à 12 %, et en sept jours, 25 à 28 %. Si l'on répète cette même dose pendant six jours, l'élimination totale est de 28 à 30 %. Elle commence aussi dans les premières vingt-quatre heures, atteint son maximum au troisième jour, et le maintient jusqu'au septième jour ; puis décroît progressivement jusqu'au dix-huitième jour. Dans l'ensemble, l'élimination est lente quoiqu'un peu plus rapide que celle de la Quinacrine. Le PH urinaire est susceptible de la modifier légèrement.

Quel est le rythme prophylactique s'accordant le mieux avec ces données ?

En prophylaxie individuelle, les Anglais et les Américains préconisent 0 g. 30 par semaine en une seule prise. Les Français tout en admettant la possibilité d'un rythme bi-hebdomadaire de 0 g. 30 par prise, préfèrent la dose quotidienne de 0 g. 10, sans interruption.

L'action de la Nivaquine est liée uniquement à sa présence dans le sang, il est donc nécessaire qu'elle y soit constamment en quantité suffisante. Elle s'accumule dans les organes mais ne semble pas y déterminer de lésion cellulaire irréversible, puisque le seul trouble de cet ordre que l'on ait observé est, chez le lapin, une albuminurie transitoire. Chez l'homme, on n'a rien observé de semblable, en particulier pas d'hépatite comme avec la Quinacrine. Comme troubles cutanés, ceux que l'on rencontre sont le plus souvent passagers, ne nécessitant même pas la cessation de la cure, et le seul cas de lichen plan, rapporté par Loeb, cessa en dix jours après la fin de l'administration du médicament.

Son élimination est assez lente, mais cependant plus rapide que celle de la Quinacrine.

La dose de 0 g. 30 en une prise par semaine permet une concentration sanguine maxima plus rapide que des doses quotidiennes répétées de 0 g. 10, aussi semble-t-il que, particulièrement dans les cas urgents, une première prise de 0 g. 30 soit utile. Mais l'élimination urinaire est déjà élevée au troisième jour et continue à l'être jusqu'au septième jour ; on peut donc craindre, si l'on ne répète l'absorption du médicament au bout de ces sept jours, une baisse de la protection médicamenteuse, pouvant permettre l'apparition d'accès. Si l'on préfère utiliser un rythme discontinu, il faudra donc répéter la dose de 0 g. 30 deux fois par semaine.

Quant à la dose de 0 g. 10 par jour, elle permet de maintenir la concentration sanguine à un taux toujours suffisant ; et l'élimination urinaire est assez rapide pour empêcher le stock organique de devenir nocif pour les cellules. Dans la pratique,

d'ailleurs, cette posologie ne montre pas plus d'incidents, sinon moins, que le rythme hebdomadaire qui nécessite une prise plus massive.

La posologie de 0 g. 10 par jour, c'est-à-dire un comprimé de Nivaquine, semble à retenir. L'absorption aura lieu pendant toute la durée du séjour en pays impaludé et trois semaines après. Si l'on ne peut s'astreindre à ce rythme quotidien et que l'on préfère une cure discontinue, la prise peut être de 0 g. 30, deux fois par semaine. Chez l'enfant, on donnera :

- 1/4 de comprimé tous les deux jours, de 0 à 1 an ;
- 1/3 de comprimé par jour, de 1 à 3 ans ;
- 1/2 comprimé par jour, de 3 à 6 ans ;
- 3/4 de comprimé par jour, de 6 à 12 ans ;
- 1 comprimé par jour à partir de 12 ans.

La Nivaquine a donc une action schizonticide au moins égale et probablement supérieure à celle de la Quinacrine ; elle permet une prophylaxie radicale pour les *Pl. Falciparum* et *Malariae*. Pas plus qu'aucun médicament jusqu'ici connu, elle n'empêche l'apparition des accès de rechute dûs au *Pl. Vivax* après cessation de son ingestion, mais elle les éloigne et les raréfie.

Sa prise ne provoque que très exceptionnellement des troubles désagréables, courants avec la Quinacrine, et ne nécessite pas de précautions d'ordre alimentaire concomitantes.

Elle ne provoque pratiquement jamais d'accident toxique grave ; elle est très bien supportée par les individus en état de déficience physique comme les malades atteints de typhus, et ceux en mauvais équilibre mental chez lesquels les psychoses quinacriniques semblent apparaître avec électivité. Elle présente une large marge de tolérance, des doses bien supérieures aux doses utiles pouvant être absorbées sans provoquer le moindre incident : elle permet des erreurs thérapeutiques importantes, mise entre les mains d'individus inexpérimentés. Autre facteur facilitant son emploi, elle ne colore jamais les téguments.

Sa posologie peut et doit être de préférence quotidienne, car en plus de son innocuité et de son action plus certaine, elle fait

naître une habitude régulière et ainsi diminue le risque d'oubli et le fait d'oublier une de ces doses ne fait pas baisser la concentration sanguine d'une manière assez nette pour provoquer une absence de protection (1).

Activité au moins égale, toxicité nettement moindre, emploi plus pratique, sont les facteurs qui font la supériorité de la Nivaquine sur la Quinacrine en prophylaxie individuelle. Il faut y ajouter son prix de revient, du même ordre.

Mais il reste toujours le problème des rechutes du paludisme à Pl. Vivax et de l'action sur les formes préérythrocytaires réalisant la prophylaxie causale. C'est à la suite des recherches visant ces buts que les dérivés du diguanide firent leur apparition en malarialogie.

(1) La posologie quotidienne est indiquée pour la prophylaxie de sujets « neufs » arrivant en pays d'endémie palustre, la « prophylaxie clinique » est obtenue de façon satisfaisante par 0 gr. 30 hebdomadaire chez les indigènes.

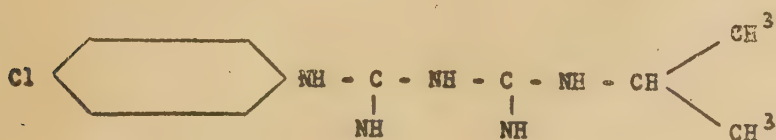
LES DÉRIVÉS DU DIGUANIDE

Après avoir constaté les insuffisances de la Quinacrine, au lieu de prendre le noyau quinoléique comme base de nouvelles recherches, les Anglais étudient de nombreuses autres séries. C'est à partir de la découverte de l'action de certains sulfamides sur le paludisme aviaire que se firent ces nouvelles recherches.

Les chimistes anglais expérimentent de nombreux corps, les premiers totalement inactifs, puis, enfin, le 2666 de formule voisine de la riboflavine, facteur de croissance du parasite, et qui aurait eu une certaine action en se substituant à cette dernière. Mais les résultats ne sont pas entièrement satisfaisants et progressivement les chercheurs arrivent au groupement guanique puis au groupement diguanide, qui désormais sert de base. Ils obtiennent d'abord le 4430, dont l'activité est voisine de celle des sulfamides, puis le 4888, qui se révèle expérimentalement très actif comme prophylactique causal.

Peu après, le corps est employé en Angleterre sous le nom de Paludrine. En France, ce fut le 3359 R.P. Actuellement, c'est le chloriguane en France et en Amérique. Il existe aussi sous différents noms, tels que Proguanil, Chlorguanide, Diguanyl, etc...

Au point de vue chimique, le corps actuellement employé est le chlorhydrate ou l'acétate de la N1 parachlorophényl N5 isopropyl biguanidine, dont la formule est :



C'est une poudre blanche cristalline, sans odeur, légèrement amère. C'est un sel stable ; il se dissout lentement dans l'eau et sa solution n'est pas décomposée à l'ébullition. Il est assez soluble à l'alcool et à peu près insoluble dans l'éther, l'acétone, le benzène et le chloroforme.

Son action « in vitro » semble s'exercer sur le noyau des jeunes schizontes qui dégènèrent dans les cultures d'hématies parasitées soumises à l'action de la Paludrine ; tandis qu'ils se développent et se multiplient normalement dans les cultures témoins. Pour Hawking et Perry, son action nécessiterait la présence de cellules du corps, comme les cellules hépatiques qu'ils ont employées.

Sur les parasites animaux, d'après Curd, Davey et Rose, ce corps est inactif sur les sporozoïtes des *Pl. Cathemerium*, *Gallinaceum*, *Lophuræ* et *Relictum*, mais il agirait sur les formes pré-érythrocytaires, car il empêche l'apparition des schizontes. Il agirait également sur la phase extraérythrocytaire des *Pl. Gallinaceum* et *Cathemerium*.

Bovet, Decourt et Schneider signalent son action beaucoup plus nette sur le *Pl. Gallinaceum* de la poule que sur le *Pl. Relictum* du canari, sur lequel elle est très médiocre.

Chez l'homme, son action prophylactique a été particulièrement étudiée par Fairley sur des volontaires australiens.

Dans une première expérience, il infeste dix-sept volontaires avec du *Pl. Falciparum* par piqûres de moustiques. En même temps, il les soumet à une cure prophylactique de Paludrine pendant tout le temps d'infestation et vingt-huit jours après, à la dose de 100 ou de 25 mg. par jour. Aucun individu à aucun moment ne montre de parasites dans son sang examiné chaque jour ; de même on ne constate aucun accès clinique. A partir du septième jour après la dernière piqûre de moustique, 200 cc. de sang des volontaires exposés à l'infestation et soumis à la prophylaxie sont inoculés à des sujets indemnes. Normalement à ce moment le sang aurait dû être infestant s'il y persistait quelques schizontes, or, aucune inoculation ne fut infestante. Des sujets témoins ne recevant aucun médicament font des accès typiques

après une incubation normale. Et des sujets recevant de l'Atabrine ne présentent pas d'accès mais ont un sang infestant au huitième jour après le début de l'infestation. Une observation constante des sujets protégés ne permet pas de mettre d'accès en évidence pendant 40 à 119 jours après l'arrêt du traitement et leur sang ne s'est jamais montré infestant. Fairley conclut que la Paludrine, aux doses utilisées, agit sur les formes pré-érythrocytaires du parasite puisqu'à aucun moment le sang n'a présenté de schizontes. En réalité, il semble qu'on ne puisse tirer une telle conclusion de cette expérience. Les sporozoïtes n'existent que quelques minutes dans le corps humain ; à ce moment, ils donnent naissance aux formes pré-érythrocytaires et les schizontes n'apparaissent dans le sang qu'au bout de huit à dix jours. Pour affirmer d'une manière certaine l'action prophylactique causale de la Paludrine, il aurait fallu en cesser l'administration bien avant la date où les schizontes peuvent apparaître dans la circulation, soit au quatrième jour après la dernière infestation. De cette manière, le produit est à peu près éliminé au moment où l'on devrait normalement trouver les schizontes dans le sang et n'a eu le temps d'agir que sur les formes pré-érythrocytaires. D'après l'expérience, telle qu'elle a été conduite en Australie, c'est-à-dire avec un traitement prolongé vingt-huit jours après la dernière piqure infestante, on peut tout aussi bien conclure à une action schizonticide radicale, dans ce cas précis, puisqu'on n'a pu mettre en évidence de parasites dans le sang, qu'à une prophylaxie causale.

Un autre groupe de volontaires est infesté dans les mêmes conditions par du *Pl. Vivax*. Quatre de ces individus reçoivent en même temps que les sporozoïtes, 100 mg. par jour de Paludrine pendant la période d'infestation et vingt-cinq jours après. Entre le 37^e et le 117^e jour suivant la fin de la prophylaxie, tous font des accès typiques. Six autres volontaires reçoivent 300 mg. du médicament suivant le même rythme : 19 jours après la fin du traitement, un seul individu fait un accès, et 118 jours après, les cinq autres n'ont présenté aucune manifestation palustre. Des inoculations de sang de ces sujets à des individus sains, faites entre le neuvième et le onzième jour, restent sans effet. Dans ce

cas, comme précédemment, étant donné le délai d'absorption de la Paludrine, on ne peut affirmer son action prophylactique causale. Sur les formes extra-érythrocytaires secondaires du *Pl. Vivax*, elle ne semble pas avoir d'action notable, les accès apparaissant presque fatalement à une période débutant environ un mois après l'arrêt du traitement. L'on retrouve ici la différence essentielle entre les deux parasites humains. Quel que soit le traitement mis en œuvre, le *Pl. Falciparum* ne provoque que peu de rechutes, tandis qu'elles sont toujours nombreuses quand il s'agit du *Pl. Vivax*. Si l'on admet, comme nous le pensons, que la Paludrine a une action schizonticide radicale et non pas une action sur les formes pré-érythrocytaires (prophylaxie causale), ceci explique, à notre avis, les différences observées en prophylaxie vis-à-vis des deux variétés *Falciparum* et *Vivax*. Il n'y a pas prophylaxie causale vraie pour le premier et partielle pour le second, mais seulement cessation de l'action schizonticide qui se traduit par l'apparition dans la circulation, de la forme qui donne habituellement des rechutes : le *Pl. Vivax*.

D'autres expériences ont été faites sur des volontaires. Ainsi, Cowell et ses collaborateurs infestent vingt individus ayant subi la malariathérapie neuf ans auparavant, mais n'ayant présenté aucune manifestation palustre depuis. L'infestation est faite avec du *Pl. Falciparum* par piqûres d'anophèles infestés ou introduction par voie endo-veineuse de suspension de glandes salivaires de moustiques infestés. Ceci une fois par semaine pendant six semaines, l'infestation étant faite chaque semaine un jour différent pour se rapprocher le plus possible des conditions naturelles. La prophylaxie commence trois jours avant la première piqûre et se termine six jours après la dernière. Les doses sont, dans quatre groupes différents : 100 mg. par jour, 50 mg. par jour, 100 mg. deux fois par semaine et 300 mg. une fois par semaine. Dans aucun cas, l'accès n'est apparu. Dans cette expérience, encore, la prévention existe mais l'absorption du médicament est prolongée trop longtemps pour que l'on puisse affirmer son action prophylactique causale.

Des conclusions identiques semblent pouvoir être tirées d'une autre série d'expériences faites par Ciuca, à l'Institut Canta-

cuzène, en Roumanie, sur le *Pl. Falciparum*. Il s'agit de malades devant subir la paludothérapie, infestés soit par piqûres d'anophèles, soit par des injections endoveineuses de suspension de sporozoïtes. Un premier groupe de cinq individus reçoit une dose unique de sporozoïtes et 100 mg. de Paludrine le jour de l'infestation et les trois jours suivants. On constate l'accès, après une incubation de 29 jours ; l'accès, après une incubation de 35 jours, et une parasitémie seule au bout de 45 jours ; les deux autres sujets n'ont présenté ni accès, ni parasitémie jusqu'aux 57^e et 66^e jours. Trois témoins ont eu, l'un un accès après onze jours d'incubation, le deuxième une infection régulière, le troisième une parasitémie seule après trente-quatre jours. La prophylaxie causale semble pour le moins douteuse, et les manifestations des sujets traités, peut différentes de celles présentées par les témoins.

Dans un deuxième groupe de quatre individus, soumis à une seule infestation et recevant 100 mg. de Paludrine le jour de l'inoculation et les cinq jours suivants, on observe : un accès après trente-quatre jours d'incubation, une parasitémie seule après trente-cinq jours ; on ne constate ni accès, ni parasitémie chez les deux autres sujets pendant 23 et 156 jours. Là encore, la prévention partielle obtenue peut être dûs soit à une action sur les formes pré-érythrocytaires, soit à une action sur les schizontes.

Les résultats d'un troisième groupe semblent encore moins satisfaisants : cinq individus sont soumis à des infestations répétées pendant quatre semaines, recevant 100 mg. du médicament une fois par semaine pendant ce temps et les deux semaines suivantes. Dans les trois cas, la parasitémie et l'accès apparaissent après une incubation retardée de 19, 31, 17, 18 et 14 jours. Deux témoins font une infection typique après 12 et 14 jours d'incubation. Dans ce cas, il apparaît que la prophylaxie causale n'a pas joué du tout ; il y a simplement eu un effet suppressif momentané mais insuffisant pour tuer les schizontes qui déclenchent un accès après la cessation de la prophylaxie.

Enfin, un dernier groupe, également de cinq personnes infestées suivant le rythme de une à trois infestations par semaine

pendant quatre semaines, reçoit pendant cette période et deux semaines après, 300 mg. de Paludrine une fois par semaine. Dans cette dernière série seulement, on ne constate ni fièvre, ni parasitémie, mais l'ingestion du médicament, continuée deux semaines après la dernière infestation, empêche, une fois de plus, d'affirmer la prophylaxie causale. Les quatre témoins font des accès typiques. Cette dernière expérience semble confirmer notre point de vue en ce qui concerne le mode d'action de la Paludrine : action schizonticide et non action sur les formes pré-érythrocytaires. En effet, dans le groupe d'expériences de Ciuca, la seule série de malades protégés par la Paludrine fut le dernier pour lequel le traitement fut prolongé après la date d'apparition des premiers schizontes dans la circulation.

Van Riel emploie la Paludrine en prophylaxie individuelle chez onze ouvriers envoyée pour un mois en zone d'endémie. Ils reçoivent trois comprimés de 0 g. 10 par semaine, trois jours différents. Deux seulement montrent une immunité solide. Les autres font des accès avec présence dans le sang de *Pl. Falciparum* dans cinq cas, de *Pl. Vivax* dans deux cas, et de *Pl. Malariae* dans deux cas. On peut penser de plus que sans prophylaxie, les individus présentant des *Pl. Vivax* et *Malariae* auraient fait des infections mixtes méconnues à cause d'une prédominance du *Pl. Falciparum*. On constate que la Paludrine, à la dose employée, pourtant supérieure à celle préconisée par Fairley, qui est de deux comprimés par semaine, a été complètement inefficace vis-à-vis de *Pl. Vivax* et du *Pl. Malariae*, et qu'elle a agit, au maximum dans six cas sur onze, sur le *Pl. Falciparum*. Même si l'on admettait, ce qui n'est pas sûr, que la prophylaxie a été causale, elle a échoué d'une manière certaine dans cinq cas sur onze, c'est-à-dire dans presque la moitié des cas.

J. Canet compare l'action préventive de la Paludrine et de la Nivaquine, en Indochine, dans différents groupes d'ouvrier tonkinois déjà impaludés ; en tout 1.396 adultes et 252 enfants. Il utilise différents schémas de traitement préventif ; soit qu'il commence par une cure d'attaque à l'aide de l'un ou l'autre médicament ; soit qu'il commence d'emblée par un traitement d'entretien à la dose de 0 g. 20 ou 0 g. 50 par semaine. Les

indices spléniques sont contrôlés avant et après chaque traitement et les indisponibilités enregistrées chaque jour. Les conclusions de l'auteur sont :

1° L'efficacité prophylactique des deux médicaments est très marquée. Leur mode d'action semble le même que celui de la Quinacriné.

2° A dose égale, l'influence de la Nivaquine sur les indices spléniques et plasmodiques ainsi que sur les signes cliniques est nettement supérieure à celle de la Paludrine. Cette dernière étant à peu près comparables à celle de la Quinacrine.

3° Ni la Paludrine ni la Nivaquine n'a d'action sur les gamètes aux doses employées.

4° La dose optima semble être de 0 gr. 50 par semaine pour l'une comme pour l'autre, la dose de 0 g. 20 de Paludrine par semaine étant nettement insuffisante.

5° Dans les conditions de l'expérience (population déjà impaludée, zone hyperendémique), il y a intérêt à commencer par une cure d'attaque de 0 g. 30 ou même 0 g. 50 dans les cas très graves, quotidiennement pendant trois jours.

Smith, Dy, Deogracias et Cabrera, aux Philippines, étudient l'activité comparée de la Chloroquine (Nivaquine) et du Chlorguanide (Paludrine), comme prophylactique schizonticide, parmi une population reconnue fortement impaludée avant le début de l'expérience. Les individus sont répartis en trois groupes : le groupe I, de 125 sujets, reçoit de la chloroquine à la dose de 1/2 comprimé de 4 à 5 ans, un comprimé de 5 à 11 ans, et deux comprimés à partir de 12 ans, chaque comprimé étant de 0 g. 25 et chaque dose étant donnée pour un semaine. Le groupe II, comprenant 104 sujets, reçoit du chlorguanide en comprimés de 0 g. 10, les doses étant également de 1/2, un et deux comprimés par semaine suivant l'âge. Le groupe III sert de témoin et comprend 106 sujets. Chaque fois qu'un accès se déclare dans les groupes I ou II, le malade reçoit un traitement curatif par le produit correspondant, et dans le groupe III, du sulfate de quinine. Chaque groupe comprend des individus infestés par deux souches différentes correspondant aux localités de San Felipe et Kamigoan. La durée de la prophylaxie est de quarante

semaines pour ces derniers et trente-neuf semaines pour les autres. Pendant toute la durée de l'expérience, des mesures anti-anophéliennes sont établies. Les résultats sont :

		S. de Kamigoan	S. de San Felipe
Groupe I	{ Accès	0	3,08 %
	{ Parasitémie seule .	11,66 %	6,15 %
Groupe II	{ Accès	2 %	29,63 %
	{ Parasitémie seule .	8 %	16,66 %
Groupe III	{ Accès	50 %	54,16 %
	{ Parasitémie seule .	4,87 %	20,83 %

On peut en tirer les conclusions suivantes :

1° Aux doses employées, la chloroquine semble plus active que le chlorguanide dans tous les cas comme prophylactique clinique.

2° L'activité du chlorguanide semble très variable suivant la souche responsable de l'infection. Celle de la Chloroquine semble également un peu plus faible dans le cas de la souche de San Felipe, peut-être à cause d'une endémie plus forte ; mais dans une proportion beaucoup moins grande.

D'autre part, les auteurs remarquent au cours de l'expérience que :

1° La Chloroquine non seulement supprime les accès, mais raréfie les rechutes, ce que ne fait pas le Chlorguanide.

2° Les souches de Pl. Falciparum montrent une plus grande résistance au chlorguanide que celles du Pl. Vivax.

Cette expérience comparée n'est pas très concluante à notre avis, car les doses de médicament ne sont pas les mêmes pour les deux corps étudiés.

Depuis le début de l'utilisation de la Paludrine en prophylaxie, les résultats obtenus se sont montrés de moins en moins certains. Son action sur les formes pré-érythrocytaires semble douteuse, vis-à-vis de tous les parasites humains. Son action schizonticide est plus lente et moins énergique, à dose égale que celle de la Nivaquine et même que la Quinacrine.

Fairley en administrant une dose unique de 100 mg. de Paludrine obtient une guérison clinique et la disparition temporaire des schizontes du sang ; mais ceux-ci réapparaissent et déclenchent un nouvel accès. En administrant 300 mg. en trois prises, pendant 10 jours, ils disparaissent dès les premiers jours et ne sont plus susceptibles de reviviscence après la fin de la cure. L'action sur les schizontes du *Pl. Vivax* commence seulement à se faire sentir à partir du cinquième ou du huitième jour.

Des travaux tout récents, faits d'une part au Maroc par J. Schneider et D. Mechali, et d'autre part en Roumanie, par Ciuca et ses collaborateurs, étudient l'action de la Paludrine sur les schizontes du *Pl. Malariae* au cours d'un traitement curatif. Les résultats sont comparables dans les deux expériences ; les schizontes disparaissent du sang périphérique en dix jours environ.

Avec l'emploi des dérivés du diguanide en malarialogie est apparu un nouveau problème : celui de la résistance des parasites, et de leur accoutumance à des doses de plus en plus fortes du médicament.

Jusque-là, on n'avait signalé de cas de résistance aux synthétiques que celui du *Pl. Knowlesi* à la Pamaquine, sans répercussion sur la clinique humaine.

Mais Bishop, Birkett et Williamson ont d'abord signalé la possibilité de l'accoutumance de *Pl. Gallinaceum* à la Paludrine. Par passages successifs sur des poulets recevant des doses trop faibles pour être actives, ils développent une résistance quarante fois plus grande des parasites qui ne se montraient nullement affectés par la dose la plus forte tolérée par l'animal. Puis Hawking et Perry développent en quatorze mois une tolérance mille fois plus grande que la normale, du *Pl. Cynomolgi*, et Schmidt obtient de ce même parasite une résistance à la dose maxima bien tolérée par l'animal.

Etant donné l'analogie du *Pl. Cynomolgi* et du *Pl. Vivax*, on pouvait craindre un phénomène analogue chez ce dernier. Et dernièrement, Seaton et Lourie ont étudié la possibilité de cette

accoutumance du parasite humain chez des malades pour qui la malariathérapie avait été prescrite. Une première série d'individus sert de témoins, le premier est infesté par une souche de *Pl. Vivax* prélevé chez un individu ayant contracté le paludisme dans des conditions naturelles et n'ayant jamais reçu de Proguanil. Ensuite, chacun est infesté par inoculation de sang du précédent avant qu'il n'ait absorbé le médicament. Pendant tout le temps de l'expérience, la dose minima efficace reste la même dans ce groupe, soit 1 mg. 25 par jour pendant trois jours consécutifs. Dans une deuxième série, les prélèvements sont fait dans chaque cas, sauf quatre exceptions, après avoir fait absorber au patient de petites doses répétées de Proguanil. On fait ainsi vingt-huit passages, en vingt mois environ, à partir de l'isolement de la souche. Au cinquième passage, il y a déjà une ébauche d'accoutumance ; au huitième passage, elle devient nette et s'accroît ensuite de telle sorte que quatorze à dix-huit mois après le début, entre le vingtième et le vingt et unième passage, la dose minima effective semble être de 50 mg. par jour pendant trois jours consécutifs ; elle devient de 300 mg. donnés suivant le même rythme entre les vingt-septième et vingt-huitième passages : la résistance s'est accrue à ce moment de plus de 80 fois. D'autre part, au vingt-troisième passage, on nourrit un lot d'anophèles sur le malade et les moustiques étant devenus infestants, on les fait piquer un nouveau sujet ; une infection régulière se développe chez ce dernier, les parasites ayant gardé leur accoutumance malgré l'accomplissement dans le corps de l'insecte de la partie sexuée de leur cycle.

Depuis, Adams et Seaton ont réalisé également une accoutumance d'une souche Africaine de *Pl. Falciparum* par passages successifs pendant une période de douze mois. La résistance augmente peu à peu et au dixième passage, la présence des schizontes dans le sang persiste malgré un traitement de dix jours à raison de un gramme de Paludrine par jour.

Malgré les résultats de leur expérience, Seaton et Lourie restaient assez optimistes ; l'accoutumance qu'ils avaient obtenue avait été réalisée dans les conditions les meilleures pour la favoriser et sur une période de vingt mois, c'était seulement durant

les dernières semaines qu'elle atteignait des doses de celles employées en prophylaxie humaine. De plus, cette propriété ne se développe pas pendant les phases de latence ; elle ne peut être acquise par les formes extra-érythrocytaires. Rollo l'avait démontré en 1947 pour le Pl. Gallinaceum. Seaton et Lourie remarquaient que tous les cas de paludisme dûs au Pl. Vivax qu'ils avaient connus, avaient présenté des rechutes, même après une absorption continue de Proguanil six mois et plus après la guérison clinique. A chaque fois et en particulier dans trois cas précis, les parasites répondaient à des doses normales de médicament. L'expérience de Adams et Seaton montre déjà une accoutumance plus rapide et nettement plus forte du Pl. Falciparum.

Enfin, tout dernièrement, Kay rapporte des cas de résistance naturelle du Pl. Falciparum à la Paludrine. Il s'agit d'Arabes de la région d'Aden et du Yémen possédant une certaine immunité naturelle. En cas de réinfestation, la maladie non traitée ne dure jamais plus de dix jours, mais des rechutes sont possibles. Un traitement avec 300 à 900 mg. par jour de Paludrine ne semble avoir d'influence ni sur la température, ni sur la splénomégalie et des rechutes surviennent quelquefois jusqu'à cinq jours après la fin d'un traitement de 3 g. Il semble évident que l'absorption de Paludrine par des sujets indemnes arrivant dans le pays où sévit cette souche, ne pourra les mettre à l'abri de l'infestation.

La toxicité de la Paludrine a d'abord été étudiée chez les animaux. Des doses massives administrées au chien et au macacus rhésus sont admirablement bien supportées, la dose létale étant sûrement au-dessus de 400 mg. par kilogramme de poids. Des doses répétées déterminent une perte d'appétit et un amaigrissement, sans lésion anatomique.

Bovet, Decourt, Schneider et Montézin sont frappés par sa toxicité élevée vis-à-vis des petits animaux de laboratoire. Chez la souris en particulier, la dose létale 50 % est de 20 mg. par kilogramme de poids pour la Paludrine, alors qu'elle est de 40 mg. pour la Nivaquine par voie endoveineuse. Par voie sous-cutanée et par voie buccale, la différence est encore plus nette.

Dans les deux cas, elle est de 25 mg. pour la Paludrine, de 150 mg. dans le premier cas et 400 mg. dans le deuxième pour la Nivaquine. Elle est relativement beaucoup mieux tolérée par le lapin pour lequel elle est légèrement moins toxique que la Nivaquine.

Fait curieux, cette toxicité semble à peu près inexistante chez l'homme. Fairley, dans ses expériences avec des volontaires, note que les symptômes toxiques ne sont jamais graves. Ils apparaissent en général pour des doses de 1 g. données pendant quatorze jours. Ce sont des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales ; il observe aussi quelquefois des hématies, des cellules épithéliales et des cylindres hyalins dans les urines, et dans un cas une hématurie importante. Tous ces symptômes régressent dès que l'on réduit la dose. Dans un autre cas, le nombre des myélocytes augmente dans le sang périphérique.

Il semble bien qu'en accord avec ces premières observations, la Paludrine ne se soit jamais réellement montrée toxique chez ceux qui l'ont utilisée depuis.

Cette absence de toxicité est peut-être due, en partie, à son absence d'accumulation dans l'organisme.

Pour une dose unique, la concentration sanguine maxima est atteinte très rapidement, en trois heures, puis décroît aussi vite. Si l'on donne la dose en deux fois, le taux sanguin est encore important douze heures après. En donnant des doses de 50 à 500 mg. deux fois par jour pendant quatorze jours, la concentration monte rapidement, atteint un plafond qu'elle dépasse d'une manière irrégulière. La concentration des hématies est quatre fois plus forte que celle du plasma ; peut-être à cause d'une fixation élective sur les matières protéiques dont le rapport érythroplasmatique est le même, comme dans le cas de la Quinacrine.

Elle ne s'accumule dans aucun organe et l'élimination urinaire, aussi rapide que la concentration sanguine, suit, dans tous les cas, une courbe dont le profil est sensiblement le même que la courbe de celle-ci. Dans le cas d'une absorption continue, le tiers du produit est éliminé au bout d'une semaine après la fin du traitement, et au neuvième jour tout est éliminé.

Cet aperçu sur le transit de la Paludrine à travers le corps humain permet de comprendre pourquoi, comme la quinine, elle agit très rapidement sur les parasites du paludisme.

Les doses employées ont beaucoup varié. Fairley préconise 100 mg. deux fois par semaine et cette prophylaxie semble avoir donné de bons résultats dans l'armée australienne. Van Riel, en prescrivant 100 mg. trois fois par semaine constate une proportion impressionnante d'échecs.

Connaissant à la fois la très grande tolérance de l'homme à ce produit et la rapidité de son transit, il pourrait sembler plus logique d'employer des doses plus élevées, 30 cg. par exemple, le rythme pouvant être de trois fois par semaine. Peut-être serait-il aussi intéressant de commencer par une prise quotidienne pendant une semaine, pour permettre ainsi à la concentration sanguine d'atteindre son taux optimum.

L'emploi de doses assez fortes pour être sûrement efficaces semble d'autant plus nécessaire dans ce cas, que des doses insuffisantes risquent de faire apparaître une résistance du parasite.

D'autre part, il est recommandé de continuer l'absorption du médicament pendant six mois après avoir quitté la zone infestée. L'arrêt du médicament laissant subsister, malgré cette ingestion prolongée, les rechutes dues au Pl. Vivax, ce délai semble inutile ; quinze jours ou un mois semblent suffisants.

Il est encore trop tôt pour pouvoir préciser d'une manière certaine l'étendue et les limites de l'emploi de la Paludrine en prophylaxie individuelle du paludisme. On constate cependant qu'il faut constamment faire de nouvelles réserves à son sujet.

La prophylaxie causale est loin d'être démontrée, même pour le Pl. Falciparum. Son action prophylactique vis-à-vis de tous les Plasmodium de l'homme n'est pas supérieure à celle des autres antipaludiques connus et peut-être moins sûre. Elle n'empêche pas les rechutes dues au Pl. Vivax et ne semble pas les diminuer même après un traitement prolongé de six mois. Et si sa toxicité est excessivement faible, il reste à approfondir le

problème de la résistance naturelle de certaines souches de parasites et celui de l'accoutumance qu'elle peut déterminer : le cas n'est pas exceptionnel en thérapeutique ; les sulfamides et la pénicilline, entre autres, possèdent cette propriété.

Elle a l'avantage certain de ne pas colorer la peau et d'être d'un prix de revient très bas. Mais ceci ne suffirait pas à compenser un manque d'efficacité.

CONCLUSIONS

Tels sont les médicaments dont nous disposons pour protéger l'individu du paludisme. Nous avons vu que les conditions indispensables pour remplir ce rôle étaient : une activité réelle, une toxicité nulle ou négligeable, une production facile et abondante, d'où un emploi économique.

La QUININE a une action schizonticide réelle mais limitée. Son action provoque parfois des troubles fort désagréables et elle peut être responsable d'accidents plus graves. Sa production est très limitée et monopolisée par certains pays. Elle a été, certainement, une étape victorieuse dans la lutte contre le paludisme ; pendant plus d'un siècle, des milliers d'individus lui ont été redevables d'une protection certes plus ou moins efficace, mais cependant importante. Actuellement, cette étape semble dépassée depuis l'apparition des antipaludiques de synthèse.

La QUINACRINE a une action schizonticide supérieure à celle de la quinine. Elle établit, par son action schizonticide, renforcée par son action « dysgonique », une prophylaxie clinique efficace. Cependant, prise sans précautions alimentaires, elle peut provoquer des troubles désagréables. Certains sujets, surtout parmi les jeunes enfants et les débiles, sont intolérants vis-à-vis d'elle. Aux doses fortes, elle peut entraîner des troubles graves. Elle colore très souvent la peau en jaune. Une production facile et abondante ne compense pas entièrement ces inconvénients.

La NIVAQUINE a une action schizonticide au moins égale et probablement supérieure à celle des autres antipaludiques jusqu'ici connus. Sa toxicité est à peu près négligeable aux doses

prophylactiques habituelles. Les troubles désagréables n'apparaissent que pour des doses plus fortes. Elle ne colore pas la peau. Sa production n'est pas limitée. Elle semble, à tous points de vue, supérieure à la quinine et à la Quinacrine en prophylaxie individuelle.

La PALUDRINE a fait poser à nouveau le problème de la prophylaxie causale. Elle ne semble pas l'avoir résolu. Son action prophylactique ne paraît pas meilleure que celle des autres antipaludiques employés dans ce but. Sa toxicité est à peu près nulle chez l'homme. Elle ne colore pas les téguments. Elle peut être fabriquée en abondance, car d'un prix de revient extrêmement bas. Mais, pour la première fois en malarialogie, elle a fait naître la crainte d'une résistance naturelle et d'une accoutumance du parasite au médicament ; et si celle-ci se développait dans l'avenir, elle aurait des conséquences très graves, au point de vue individuel, certes, mais surtout au point de vue collectif, puisqu'elle se conserve à travers le cycle anophélien. Elle n'entraîne pas une résistance aux autres antipaludiques ; mais est-ce reconnaître l'utilité d'un médicament de dire que, s'il échoue, on peut alors le remplacer par une autre, suffisant à lui seul ?

On peut donc dire actuellement que, si la Paludrine est, peut-être, le point de départ de la découverte d'un prophylactique causal efficace sur tous les plasmodium humains, la Nivaquine semble le plus indiqué des produits existants, en prophylaxie individuelle.

Vu :

Le Président de Thèse :

G. LAVIER.

Vu :

Le Doyen de la Faculté :

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- ABBATUCCI. — La querelle de la quinine préventive. (*Presse Méd.*, 1932, p. 704.)
- ABBEY (E.-A.) and LAWRENCE (E.-A.). — The effect of Atabrine suppressive therapy on eyesight in pilots. (*J.A.M.A.*, tome 130, p. 786.)
- ADAMS (A.-R.-D.), MAEGRAITH (B.-G.), KING (J.-D.), TOWNSHEND (R.-H.), DAVEY (T.-H.) and HAVARD (R.-E.). — Studies on synthetic antimalarial drugs. Results of a preliminary investigation of the therapeutic action of 4888 (Paludrine) on acute attacks of benign tertian malaria. (*Ann. Trop. and Paras.*, tome 39, p. 225.)
- ADAMS (A.-R.-D.) and SANDERSON (G.). — Studies on synthetic antim. drugs a preliminary investigation of the therapeutic action of 3349 on acute attacks of benign tertian malaria. (*Ann. Trop. Med. and Paras.*, tome 33, p. 165.)
- ADAMS (A.-R.-D.) and SANDERSON (G.). — Studies on synthetic antim drugs. An investig of the action of 4.430 on benign and malignant tertian malaria. (*Ann. Trop. Med. and Paras.*, tome 39, p. 217.)
- ADAMS (A.-R.-D.) and SEATON (D.-R.). — Resistance to Paludrine. (*Trans. of Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, vol. 42, n° 4, p. 314.)
- AGRESS (C.-M.). — Atabrin as a cause of fatal exfoliatrice dermatitis and hepatitis. (*J.A.M.A.*, tome 131, p. 14.)
- AKIL MOUKTAR. — Sur les nouveaux médicaments antimalariques. (*Les Balkans*, Athènes, 1934, pp. 254-258.)
- ARAOZ ALFALO. — Orientation and present state of antimalarial work. (*Semana Méd.*, 1926, vol. 33, pp. 117-126.)
- ATTIA (René). — Etat actuel de la chimioprophylaxie du paludisme. (Thèse, Alger, 1938.)
- BABLET (J.). — Notion d'hygiène indochinoise. (*La Nature*, 15 mars 1946.)
- BANG (F.-B.), HAIRSTON (N.-G.), MAIER (J.) and TRAGER (W.-A.). — Evaluation of Atabrin suppression in the field. (*Am. Jour. Trop. Med.*, vol. 26, n° 6, pp. 753-759, in *Trop. Dis. Bul.*, vol. 44, p. 503.)
- BARROWMAN. — La chimiothérapie dans la lutte contre le paludisme. (*The Malay. Med. Journ.*, vol. 8, p. 163-168.)

- BARROWMAN, CARACE, GILLOT et SARRONY. — La prophylaxie de la Malaria. (*Congrès de Lyon*, sept. 1934, in *Méd. Infant.*, n° 11, nov. 1934.)
- BARTET (A.). — Les bons effets de la quinine préventive. (*Rev. du Paludisme et Médecine Tropicale*, 1946, pp. 1-5.)
- BAUVALET. — A propos de la quinine préventive. (*Bul. Soc. Path. Exotique*, tome 18, p. 684.)
- BEC (F.). — Notes sur la prophylaxie du paludisme. (*Cahiers de Pratique Médico-Chirurgicale*, n° 3, mai-juin 1939.)
- BECKER (E.-R.), BURKS (C.-S.) and KLUTA (E.). — Plasma quina-crine concentration. (*J.A.M.A.*, tome 133, p. 202.)
- BILLIOTET. — A propos de la posologie de la quinacrine préventive. (*Revue de Médecine Navale*, n° 1, 1948, pp. 109-113.)
- BISHOP (A.). — Chemotherapy and avian malaria. (*Parasitology*, n° 34, p. 1.)
- BISHOP (A.) and BIRKETT. — Acquired resistance to Paludisme in Pl. Gallin. (*Nature*, n° 150, p. 884.)
- BLACK (R.-H.). — L'effet des médicaments antimalariques sur le Pl. Falciparum in vitro. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. and Hyg.*, vol. 40, n° 2, p. 172.)
- BLANC (F.). — La Paludrine. (*Revue du Corps de Santé Colonial*, nov.-déc. 1948.)
- BOVET (D.), DECOURT (Ph.), SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — Activité dans le paludisme aviaire de quelques dérivés synthétiques récemment introduits en thérapeutique : Nivaquine, Nivaquine B., Paludrine et Métachloridine. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 41, p. 268.)
- BOYD (M.-F.) et KITCHEN (S.-F.). — De l'emploi du dichlorhydrate de quinacrine pour la prévention des infections paludéennes. (*Amer. Journ. of Trop. Méd.*, tome 25, pp. 307-314.)
- BREUIL et MOLLARET. — La prophylaxie du paludisme. Mise au point d'après quelques données récentes. (*Arch. de Méd. et Pharm. Navales*, tome 127, p. 665.)
- BRUETSH (A.). — Histopathology of therapeutic tertian malaria. (*Amer. Journ. Psych.*, n° 19, p. 19.)
- BRUMPT (E.). — Schizogonie parfois intense du Pl. Gallin dans les cell. endothéliales des poules. (*C. R. Soc. Biol.* n° 125, p. 180.)
- BURNAHM (R.-C.). — Acute Atabrin intoxication. (*U. S. Navy Med. Bul.*, vol. 46, n° 3, pp. 434-438, in *Trop. Dis. Bul.*, vol. 43, p. 525.)
- CANET (J.). — Prophylaxie collective par médicaments synthétiques sur les plantations des Terres-Rouges. (*Bull. Soc. Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, n° 6, juin 1936.)

- Organisation pratique d'un service médical sur un groupe de plantations. (*Deuxième voy. intern. d'études malarologiques de la S. D. N. en Indochine Française*, pp. 106-110.)
- Premiers essais de traitement curatif du paludisme aigu en Cochinchine par un nouveau médicament synthétique: la Nivaquine C ou 3038 R.P. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, tome 41, n^{os} 7-8, pp. 527-532.)
- Essais de traitement curatif du paludisme aigu par la Paludrine en Indochine. (*Soc. Pathol. Exot.*, 7 juillet 1948.)
- Efficacité comparée de la Nivaquine et de la Paludrine dans le traitement curatif de l'accès palustre aigu en Indochine. (*Path. Exot.*, 7 juillet 1948.)
- CANET (J.). — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine méridionale par la Nivaquine B (Résoquine) et la Paludrine. (*Soc. Path. Exot.*, séance du 12 janvier 1949.)
- CARROL (E.). — Tropical medicine. (*J.A.M.A.*, vol. 132, p. 965.)
- CASINI (G.). — Tre anni profilassi e terapia della malaria a Posada (Sardinia). (*Riv. di Malar.*, vol. 18, pp. 1-16.)
- CASSUTO (E.). — Il sistema reticolo-istocitaria nella malaria della scimie con particular signardo ai phenomari immunitari.
- CHOPRA et CHAUDHURI. — Quelques observations sur la toxicité des médicaments synthétiques. (*Office Intern. d'Hyg. Publique*, juillet 1935.)
- CHOREMIS (K.) et SPILIOPOULOS (G.). — Symptomes de paralysie après l'emploi des produits synthétiques antimalariques. (*Deut. Med. Woch.*, n^o 47, p. 107.)
- CIUCA (M.), BALLIF (L.) et CHELARESCO (M.). — Essais de prophylaxie causale du paludisme au moyen de la Paludrine. (*Bul. de l'Organ. Mond. de la Santé*, vol. 1, pp. 331-334.)
- CIUCA (M.), SOFLETI (A.), CONTANTINESCO (P.) et TERITEANU (E.). — Note préliminaire sur le traitement du paludisme par la Paludrine dans l'infection expérimentale par inoculation de sang virulent. (*Bul. de l'Organ. Mond. de la Santé*, 1949.)
- CORADITI. — Cioło schizogonio dai plasmodi nelle cellule dei tessuti. (*Riv. di Parasit.*, n^o 2, p. 23.)
- CORDES et DE LA TORRE. — (*United fruit Company medical department*, 1931, p. 51.)
- CORNELSON. — Les médicaments synthétiques dans le traitement et la prophylaxie du paludisme. (*Revista Stuntelor Med.*, Bucarest, 23 nov. 1932.)
- COWELL (G.), NICOL (W.-D.), SHUTE (P.-G.) et MARYON (M.). — Etudes d'une souche de Pl. Falcip. de l'Afrique Occident. (Lagos). Efficacité de la Paludrine comme agent prophylactique. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, vol. 42, p. 341.)

- CROZAT. — Note sur la prophylaxie du paludisme par les synthétiques à Madagascar. (*Les Journées Médicales Tunisiennes*, 13-22 avril 1946, in *Paris Medical*, n° 27, juillet 1946, p. 217.)
- CURD (F.-H.-S.). — The activity of drugs in the malaria of man, monkeys and birds. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, n° 37, p. 115.)
- CURD (F.-H.-S.), DAVEY (D.-G.) and ROSE (F.-L.). — Studies on synthetic antimal. drugs. Biological methods. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, n° 39, p. 139.)
- Studies on synthetic antim. drugs. General chemical considerations. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, n° 39, p. 157.)
- Studies on synthetic antim. drugs. (*Ann. Trop. Paras.*, n° 39, p. 208.)
- CURD (F.-H.) and ROSE (F.-L.). — A possible mode of action of Paludrine. (*Nature*, n° 158, p. 707.)
- CUSTER (R.-P.). — (*Amer. Jl. of Med. Soc.*, vol. 212, p. 21.)
- DAVEY (D.-G.). — Biology of the malarial parasite in the vertebral host. (*Nature*, 1944, p. 110.)
- DECOURT (Ph.). — Première note sur l'action comparée de la quinine et de divers corps synthétiques sur les gamètes du *Pl. Falcip.* (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 27, p. 243.)
- Etude sur la prophylaxie collective du paludisme. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, 13 mars 1935, in *Pressa Medic.*, n° 33, 1^{er} mai 1935.)
- La lutte antiplasmodiale. Ses facteurs humains. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 31, pp. 59-68.)
- La lutte antiplasmodiale. Ses facteurs humains (2^e mémoire). (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 31, pp. 138-147.)
- La lutte antiplasmodiale. Ses bases épidémiologiques et sociales. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 31, pp. 306-314.)
- La lutte antiplasmodiale. Ses bases pharmacodynamiques. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 32, pp. 69-80.)
- La lutte antiplasmodiale. Son application dans la pratique. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 32, pp. 69-80.)
- Les bases d'une chimioprophylaxie collective du paludisme et la prévention des rechutes. (*Riv. di Malar.*, Anno XVI, pp. 60-78.)
- Méthode mixte dans la prophylaxie médicament. collective du paludisme. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, 1935, p. 255.)
- La maladie palustre dans ses rapports avec la thérapeutique. (*Pr. Méd.*, 1937, n° 21.)
- La chimiothérapie du paludisme. (*Paris Médical*, 11 décembre 1937.)
- DECOURT (Ph.), MARINI (Ch.) et HENRY (Ch.). — Expériences sur la prophylaxie du paludisme réalisées à Menzel-Temine en 1935. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 29, pp. 480-486.)

- DECOURT (Ph.) et SCHNEIDER (J.). — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl-7 chloro-4 (diéthylaminopentyl) Amino quinoléine (Nivaquine). (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 40, pp. 179-180.)
- DECOURT (Ph.) et SCHNEIDER (J.). — Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3 méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino 7 chloro-quinoléine. (*Bul. Soc. Path.*, tome 40, pp. 14 à 17.)
- DECOURT (Ph.), VILLAIN (G.), MARINI (Ch.) et DUPOUX (R.). — Expériences de prophylaxie collective du paludisme par les produits synthétiques effectuées en Tunisie au cours de l'année 1934. (*Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, n° 1, 1936.)
- DOUCET. — (*Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, n° 4, 1947, pp. 341-343.)
- DE MARQUEISSAC. — Les progrès en thérapeutique du paludisme par les produits chimiques de synthèse. (*Rev. Méd. Nav.*, tome 2, pp. 227-242.)
- DUNCAN (A.). — Atebrin in the treatment of malaria in Malay States. (*Malay Med. Journ.*, 1933, vol. 8, pp. 79-85).
- DUNCAN (G.). — Quinacrine hydrochl. as malaria suppressive agent for combat troops. (*J.A.M.A.*, vol. 130, p. 1267.)
- DURAND (P.), DECOURT (Ph.), et SCHNEIDER (J.). — La Sontoquine, nouveau médicament du paludisme. (*Cong. Méd. Interallié, Alger*, février 1944.)
- Les nouveaux médicaments synthétiques du paludisme (Nivaquine). (*Journées Médicales Tunisiennes*, avril 1946.)
- DUTOUR A. — Contribution à l'étude du paludisme au Levant. (Thèse, Paris, 1942.)
- FABRY, MOREAU et M^{lle} LATASTE. — Syndrome d'excitation psychomotrice au cours d'une tentative de suicide par absorption de quinacrine. (*Bul. Soc. Médic. Chirurg. de l'Indochine*, octobre 1936, n° 8, pp. 1067-1072.)
- FAIRLEY (N.-H.). — Researches on Paludrine in malaria. An experimental investigations undertaken by the land Headquarter medical researches unit. Cairns (Australia). (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, tome 40, p. 105.)
- Researches on Paludisme in Australia from the land Headq. Med. researches unit. Cairns. (*Med. Journ. Austr.*, tome 1, p. 234.)
- Traitement chimiothérapeutique de la malaria. (*Schw. Med. Woch.*, n°s 37-38, pp. 925-931.)
- Researches on Paludrine (M. 4.888). A progress report. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 43, p. 527.)
- FARINAUD (E.). — La lutte contre le paludisme dans les Colonies françaises. (*Ann. de Méd. et Pharm. Coloniales*, vol. 32, pp. 929-969.)

- Essai de prophylaxie rationnelle du paludisme en milieu infantile. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 27, pp. 568-575.)
- FARINAUD (E.), BACCIALONE (L.), LATASTE (C.) et N'GUYEN VAN LIEN. — Recherches préliminaires sur l'élimination de la quinacrine chez le malade paludéen. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 30.)
- FARINAUD (E.), LATASTE (C.), BACCIALONE (L.) et CANET (J.). — Rapports entre la concentration sanguine et l'élimination urinaire de la quinacrine. (*C. R. Soc. Biol.*, tome 130, p. 623.)
- FARINAUD (E.), CANET (J.) et LATASTE (C.). — Mode d'action des petites doses de quinacrine. (*Soc. de Biologie*, 22 avril 1939.)
- FARINAUD (E.), LATASTE (C.), BACCIALONE (L.) et CANET (J.). — Le comportement de la quinacrine dans l'organisme au cours du traitement antipalustre. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, mai 1939.)
- FARINAUD (E.), CANET (J.) et LATASTE (C.). — Mode d'action de la quinacrine en prophylaxie collective. (*Bul. Soc. Pathol. Exot.*, juin 1939.)
- FINDLAY (G.-M.), MAEGRAITH (B.-G.), MARKSON (J.-L.) and HOLDEN (J.-R.). — Investigation in the chemotherapy of malaria in west Africa. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, vol. 40, pp. 501-502.)
- FITZHUGH (O.-G.), NELSON (A.-A.) et CARVERY (H.-O.). — Toxicité chronique de la quinacrine. (*J.A.M.A.*, vol. 130, p. 744.)
- FROILANO DE MELLO, BRAS DE SA et de AZEVEDO (A.). — Action plasmodicide de l'Atébrine. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 25, pp. 878-880.)
- FROILANO DE MELLO. — Résultats de 5 ans d'expérience personnelle sur la prophylaxie quino-synthétique des régions à haute endémie palustre. (*France Méd.*, n° 1, 1938.)
- GAGE (J.-C.) and ROSE (F.-L.). — The estimation of Paludrine in urine. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, Vol. 40, pp. 336-338, in *Trop. Dis. Bul.*, vol. 44, p. 50.)
- GOLDSMITH (K.). — A controlled field trial of SN 7.618 (chloroquine) for the suppression of malaria. (*Journ. Malar. Inst. of India*, vol. 6, pp. 311-316, in *Trop. Dis. Bul.*, vol. 44, pp. 520-503.)
- GOVINDA RAO (R.-A.). — *Ind. Med. Gaz.*, vol. 132, p. 479.
- GREEN. — Lectures on development and use of synthetic antimalarial drugs. (*Bul. Inst. Med. Res. Federal Malay States*, n° 2, pp. 1-50.)
- Rapport sur 50 cas de paludisme traités par l'atébérine. (*Lancet*, 1932, p. 826.)
- GRIMES (Ch.) et LAVERGNE (J.). — Action prophylactique antipalustre des médicaments gamétocides employés seuls en particulier chez les bacillaires avancés. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 33.)
- HAMILTON. — Quinine préventive. (*Journ. of the Roy. Arm. Med. Corps*, février 1921, pp. 365-368.)

- HAROUN. — Prophylaxie du paludisme en Afrique du Nord. (Thèse, Paris, 1948.)
- HAWKING (F.) et PERRY (W.-L.-M.). — Activation de la Paludrine. (*Brit. Journ. of Pharm. and Chem.*, vol. 3, p. 320.)
- Résistance à la Paludrine chez un parasite de la malaria des mammifères, *Pl. cynomolgi*. (*Lancet*, nov. 1948, p. 850.)
- HECHT. — Pharmacologie de l'Atebrin. (*Arch. of Exp. Path. und Pharmak.*, 1933, tome 85, n° 2-3.)
- HECKENROTH et RAYNAL. — Sensibilisation à la quinine. (*Marseille Médical*, déc. 1932, p. 435.)
- HENRY (Ch.). — Le Paludisme en Tunisie. (Thèse, Paris, 1936.)
- HOUBLER (W.-S.). — Réactions psychiques après ingestion de fortes doses de quinacrine par sujets normaux. (*Ann. Journ. Trop. Méd.*, vol. 27, p. 477.)
- HUFF (C.-G.) and COULSTON (F.). — The development of *Pl. Gallin*, from sporoz to erythrocytic trophozoites. (*Journ. Inf. Dis.*, tome 74, p. 231.)
- JAMES (L.). — Quelques aspects du paludisme en Afrique du Nord au cours de la guerre mondiale. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 33, pp. 17-28.)
- JAMES. — La chimioprophylaxie de la malaria. (*Bul. Off. Intern. d'Hyg. Pub.*, 1931, tome 23, p. 2175.)
- JAMES (S.-P.). — The incidence of exoeryth. schizogony in *Pl. Gallinaceum* in relation to the mode of infection. (*Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.*, tome 32, p. 763.)
- JAMES (S.-P.) and TATE (P.). — Exoerythrocytic schizogony in *Pl. Gall.* (*Parasitology*, tome 30, p. 128.)
- New knowledge of the life cycle of malaria parasite (*Nature*, 1937, p. 545.)
- JAMOT (E.). — Note sur des essais de quininisation préventive et curative du Cameroun. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 22, pp. 556-558.)
- JOHNSTONE (R.-D.-C.). — Paludrine in relapsing benign tertian malaria. (*Lancet*, 1947, p. 674.)
- KAY. — Resistance to proguanil. (*The Lancet* 1949, n° 6556, p. 712.)
- KIERLAND (R.-R.). — Drug eruption due to Atabrine and resembling lichen planus. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 44, pp. 499-500.)
- KINGSBURY. — Psychoses in cases of malaria following exhibition of Atabrine. (*Lancet*, nov. 1934.)
- KIKUTH. — Über die chemotherapeutische wirkung des Atebrin. (*Deut. Med. Woch.*, 1932, p. 530.)
- KLIGER. — La quinine prophylactique. (*Antimalarial Advision Commission*, mai 1923.)

- KOMP (W.-H.-W.) and CLARK (D.-C.). — A 5th years observations on malaria in Panama with reference to the failure of Atabrine to control an epidemie. (*Amer. Journ. Trop. Med.*, vol. 16, p. 109.)
- KROUCH. — Usage prophylactique de l'Atabrine en milieu rural indigène. (*Tunisie Médicale*, nov. 1933.)
- LACAUX (J.). — Que pensez-vous de la quinine ? (*Rev. Méd. Hyg. Trop.*, mai-juin 1934, pp. 154-159.)
- LATASTE (C.), N'GUYEN VAN LIEN et FARINAUD (M.-E.). — Recherche et dosage de la quinacrine dans le sang. (*C. R. Soc. Biol.*, tome 130, p. 422.)
- LATASTE (C.), FARINAUD et N'GUYEN VAN LIEN. — La répartition erythroplasmatique de la quinacrine. (*C. R. Soc. Biol.*, tome 130, p. 522.)
- LATASTE (C.), FARINAUD (E.) et N'GUYEN VAN LIEN. — Répartition erythroplasmatique de la quinacrine. (*Journ. Pharm. et Chim.*, juin 1939.)
- LE CHUITON. — La prophylaxie du paludisme dans la marine. (*Bul. Soc. Pathol. Exot.*, tome 33, pp. 36-43.)
- LEBRET (J.-M.). — Le problème de la quinine avant et après la guerre. (*Rev. Palud. et Méd. Trop.*, 1945, p. 75.)
- LEGENDRE (J.). — A propos de l'efficacité de la quininisation préventive dans la prophylaxie de la malaria. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 17, p. 875.)
- LÉGER (E.) et BEDIER (E.). — Résultat d'un essai de prophylaxie quinique du paludisme dans les écoles de Dakar. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 17.)
- LOEB (R.). — Activity of a new antimalarial agent chloroquine. (*J.A.M.A.*, tome 130, p. 1069.)
- LOEB (R.) and CHAIRMAN (M.-D.). — Activity of a new antimalarial agent Pentaquine. (*J.A.M.A.*, tome 132, pp. 321-323.)
- LOP. — Le problème de la quino-résistance. (*Marseille Médic.*, 1932.)
- LOUGHLIN (E.-H.), BENNETT (R.-H.), SANTORA (E.) and MATTUCI (S.). — Clinical toxicity of Atabrin dihydrochlor. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 41, p. 186.)
- LUM (L.-C.). — Fatal hepatitis associated with tropical lichenoid dermatitis. (*Med. Journ. Austral.*, vol. 2, pp. 866-868.)
- LUTRATIO (A.). — La prophylaxie du paludisme par la quinine. (*Off. d'Hyg. Publ.*, mars 1934.)
- MAC COY. — Suppressive treatment of malaria in military forces. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 10, p. 785.)
- MAEGRAITH (B.-G.), ADAMS, KING (J.-D.), TOWSHEND (R.-H.), DAVEY (T.-H.) and HAVARD (R.-E.). — Studies on synthetic antim. drugs. Results of a preliminary investigations of the therapeutic action

- of 4888 on acute attacks of malignant tertian malaria. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, tome 33, p. 232.)
- MAEGRAITH, ADAMS, KING, TOTTEY (M.-H.), RIGBY (D.-J.) and SHAD-DEN (R.-A.). — Paludrine in the treatment of malaria. (*Brit. Med. Journ.*, 15 juin 1946.)
- MAEGRAITH (B.-G.). — Effets de l'administration prolongée de quina-crine (*J.A.M.A.*, tome 130, p. 539.)
- MAEGRAITH (B.-G.), TOTTEY (M.-H.), ADAMS (A.-R.-D.), ANDREWS (W.-H.-H.) and KING (J.-D.). — The absorption and excretion of Paludrine. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, vol. 40, pp. 393-506.)
- MAEGRAITH (B.-G.). — Blood and plasma concentration of Mèpacrine in subjects taking suppressive and thérapeutic dosage. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, vol. 40, pp. 472-481.)
- The effect of various substances including food on the absorption of orally administrated Mepacrine hydrochl. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, vol. 40, pp. 482-492.)
- The excretion of Mepacrine in the faeces. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, vol. 40, pp. 372-379.)
- MALARIA. — Recommendations for suppressive treatment. (*Roy. Nav. Med. Bul.*, n^{os} 13-14-19.)
- MAGIDSON (O.-J.) und GRIGOCOWSKY (A.-M.). — Acridin werbindigen und ihre antimalaria wirkung. (*Ber. Deut. Chem. Ges.*, 1936, p. 336.)
- MAGITOT et OFFRET (G.). — Troubles visuels et hypertension artérielle rétinienne dans une intoxication quinique. (*Pr. Méd.*, 1936; pp. 753-754.)
- MAIER (J.). — A field trial of chloroquine as a suppressive against malaria in the Philippine. (*Amer. Journ. Trop. Med.*, vol. 28, p. 407, in *Trop. Dis. Bul.*, vol. 45, p. 867.)
- MARCHOUX (E.). — La prophylaxie pratique du paludisme. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, tome 18, p. 42.)
- MARNEFFE. — Un essai de pro. du paludisme par les médic. synth. chez l'enfant. (*Bul. Soc. Médic.-Chir. de l'Indochine*, juillet 37, n^o 6.)
- MASSIAS (C.). — Notes sur le traitement du paludisme. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 27, p. 424.)
- MAUSS et MIETZCH. — L'Atébrin, nouvel agent contre la malaria. (*Klinische Woch.*, n^o 33, 1933.)
- MEASHAM (J.-E.), YOELI (M.) and FINNEGAN (J.-D.). — An inquiry into the prophylactic suppressive and curative properties of Mepacrine. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 42, p. 695.)
- MEZINESCU et CORNELSON. — Sur l'efficacité de l'Atébrine et de la quinine dans le traitement prophylactique du paludisme. (*Arch. Roum. Path. Exprém. et Microb.* de 1935, p. 443, juin 1937, p. 171.)

- MISSIROLI (A.). — Ricerche sullo sviluppo dei parassiti malarici. (*Riv. di Malar.*, 1934, p. 539; 1935, p. 585; 1938, p. 39.)
- MOLLARET (P.) et SCHNEIDER (J.). — Contribution à l'étude de la paludothérapie. (*Bul. Soc. Pathol. Exot.*, tome 32, pp. 207-223.)
- MONNOT. — Les antipaludiques dérivés du diguanide. — (Thèse, Paris, 1948.)
- MOST, KANE, LARRETES, SCHROEDER et SLAYMAN. — La chloroquine dans le traitement des attaques aiguës de la malaria à vivax. (*J.A.M.A.*, vol. 131, p. 963.)
- MOUNIER (H.). — Résultats obtenus en 1934 avec quelques médicaments au dispensaire antipaludique de Tananarive. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 23, pp. 919-922.)
- NABETH. — Prophylaxie du paludisme dans la circonscription d'Aumale. (*Rev. du Palud.*, n° 21, pp. 161-163.)
- NAPIER et DAS GUPTA. — L'Atébrine dans le paludisme. (*Ind. Méd. Gaz.*, 1932, tome 67, pp. 181-186.)
- Notes on some cases of Atébrin psychoses. (*Med. Journ. of Malay*, vol. 24, n° 1, p. 49.)
- PACKER (H.). — Nouveaux médicaments du paludisme. (*J.A.M.A.*, vol. 135, p. 186.)
- PELTIER. — Rapports sur les questions étudiées par la Commission du paludisme de la S.D.N., réunie à Alger. (*Ann. de Méd. et Pharm. Colo.*, tome 29, pp. 171-174.)
- PERRIN (H.) and LONG (M.-D.). — Medical progress and medical education during the war. (*J.A.M.A.*, tome 130, p. 935.)
- PETERKING (C.-A.-G.) and HAIR (H.-C.). — Dermatitis due to quina-crène hydrochl. (*J.A.M.A.*, tome 133, p. 727.)
- PEZERAT. — La prophylaxie chimique du paludisme par les produits synthétiques. (Thèse, Lyon, 1940.)
- PLICHET (A.). — Les nouveaux remèdes américains contre le paludisme. (*Pr. Méd.*, déc. 1946, p. 816.)
- PONS (R.). — Un fait concernant la prémunition palustre. (*Pr. Méd.*, 22 avril 1944, p. 122.)
- PORTER (R.-J.) and HUFF (C.-G.). — Review of the literature on exoerythrocytic schizogony in certain malarial parasites and its relations to the schizogonic cycle in *Pl. Elongatum*. (*Amer. Journ. Trop. Med.*, 1940, p. 869.)
- RAFFAELE (G.). — Sul comportamento de gli sporozoiti nel sangue de l'ospite. (*Riv. di Mal.*, 1934, p. 395.)
- Presumibili forme iniziale di evoluzione di *Pl. relictum*. (*Riv. di Mal.*, 1938, p. 318.)
- Sullo sviluppo iniziale dei parassiti malarici nelle ospite vertebrata. (*Riv. di Mal.*, 1937, p. 185.)

- RAGIOT (Ch.) et MOREAU (P.). — Hématurie quinine. Quinacrine. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 27, pp. 496-498.)
- RAGIOT (Ch.) et ROBIN. — Essais sur le traitement du paludisme. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, 1934, p. 426.)
- RAGUET-MAD. — La Nivaquine dans le traitement du paludisme. — (Thèse, Paris, 1948.)
- RIEUX. — Quinine préventive. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 16, pp. 81-82.)
- ROEHL. — Etude expérimentale de l'Atébrine. (*Bechef. Bez. Arch. Schiff. u. Tropenhyg.*, 1927, n° 1.)
- RÓLLO (I.-M.), WILLIAMSON (J.) et LOURIE (E.-M.). — Résistance à la Paludrine. (*Ann. Trop. Méd. Paras.*, vol. 42, p. 241.)
- RUGE (H.) und KREINERTH. — Morphologische Änderung der malaria parasiten. (*Trop. Dis. Bul.*, vol. 42, p. 85.)
- SADI DE BUEN. — La prophylaxie du paludisme. (*Commis. du Pal. de la S.D.N.*, janvier 1923.)
- SANDICCHI (G.). — Influence de la proph. medic. sur le développement des facteurs d'immunité dans l'organisme. (*Riv. di Malar.*, 1942, pp. 79-95.)
- SAPERO (J.). — The malarial problem to day. (*J.A.M.A.*, vol. 132, pp. 623-627.)
- SASPOTRAS (L.). — La médication antipaludéenne. (*Rev. Pal. et Méd. Trop.*, 1944, pp. 37 à 43.)
- SCHMIDT (L.-H.), HUGHES (H.-B.) and SMITH (C.-C.). — On the pharmacology of N1 parachlorophenyl N5 isopropyl biguanide. (*Journ. Pharmac. Exper. et Therap.*, 1947, p. 233.)
- SCHNEIDER (J.) et DECOURT (Ph.). — Malaria aviaire et chimiothérapie. (11^e Congrès international de Chimiothérapie pure et appliquée, Londres, juillet 1947.)
- SCHNEIDER (J.), DECOURT (Ph.) et MECHALI (D.). — Les nouveaux médicaments du paludisme. Etude comparée de leur activité. (4^e Congrès des Maladies Trop. et du Palud., Washington, 10-18 mai 1948.)
- SCHNEIDER (J.), DIGNAT (M.), VORON et SFAR (M.). — Prophylaxie collective du paludisme par la Prémaline dans la région de Gabès. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 41, pp. 134-138.)
- SCHNEIDER (J.), LARABI (M.) et BALTI (M.). — Prophylaxie collective du Paludisme par la Nivaquine. Résultats de l'expérience de Ghardimaou. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 41, pp. 188-194.)
- SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — Traitement curatif du paludisme. Etude comparée de quatre nouveaux synthétiques. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 41, pp. 274-282.)

- Traitement curatif du Paludisme à Pl. Malariae. (*Séance Soc. Path. Exot.*, 19 avril 1949.)
- SCHWAPURI (H.-N.). — Insanity due to Atabrine (*Rev. Pal. et Méd. Trop.*, 1939-1940, p. 159.)
- SCHWETZ (J.), BAUMANN (H.) et PEEL. — Sur un essai de quinzisation chez les nourrissons noirs. (*Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1933, pp. 321-329.)
- SEATON (D.-R.) and LOURIE (E.-M.). — Acquired resistance to Proguanil in Pl. vivax. (*Lancet*, 5 mars 1949, pp. 394-395.)
- SERGEANT (S.) et VOGT (P.). — De l'action de la Rhodoquine et de la quinacrine sur le Pl. proecox aux différents stades de son évolution. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, 1934, pp. 1101-1102.)
- SERGEANT (Ed. et Et.). — Emploi préventif de la quinine. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 18, pp. 23-40.)
- SERGEANT (Ed.). — Œuvre de la Commis. du Palud. de la S.D.N. depuis 1930. (*Rev. Pal. et Méd. Trop.*, 1933, 40, pp. 53-58.)
- La prémunition dans le paludisme. (*Rev. Colon. Méd. et Chir.*, n° 67-68, 1935.)
- SERGEANT (Et.). — De la prophylaxie causale. (*Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, juillet-septembre 1938.)
- Service de Prophylaxie du Paludisme de l'Etat de Sao-Paulo. — Résumé des travaux sur la lutte chimioprophylactique contre le paludisme.
- SÉWEL et MAC GREGOR. — Quinine préventive. (*Journ. Roy. Arm. Med. Coprs*, février 1920.)
- SHANNON (J.). — La chimiothérapie du paludisme. (*America Clinica*, janvier 1947, in *Rev. Palud. et Méd. Trop.*, 1948, p. 188.)
- SHEPPECK (M.-L.) and WEXBERG (L.-E.). — Toxic psychoses associated with quinacrin medic. (*J.A.M.A.*, tome 131, p. 1338.)
- SICARD. — Contribution à l'étude de la quinacrine. Essai sur la dose minima. (*Tunisie Médicale*, avril 1934, pp. 121-134.)
- SICAULT (G.) et MESSERLIN (A.). — Quelques données nouvelles sur les thérapeutiques stérilisantes du paludisme. La cure continue. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 23, pp. 598-611, 1936.)
- Vues nouvelles sur la maladie palustre et les thérapeutiques stérilisantes du paludisme. (*Riv. di Mal.*, 1937, p. 308.)
- La maladie palustre réticulo-endothéliose parasitaire. (*Pr. Méd.*, 1938, p. 1419.)
- SICAULT (G.). — A propos des signes d'intolérance observés au cours des traitements du paludisme par l'Atébrine ou la quinacrine. (*Bul. de l'Inst. d'Hyg. du Maroc*, n° 3, 1935.)

- SINTON (J.-A.). — Studies in immunity in malaria. The effect of drugs on the development of immunity and its relationship to the principles of treatment. (*Journ. Med. Inst. Ind.*, tome 2, pp. 131.)
- SIOLI. — Sur l'action de l'Atébrine dans le paludisme inoculé des paralytiques. (*Deut. Med. Woch.*, vol. 67, p. 53.)
- SMITH (H.-J.), DY (F.-J.), DEOGRACIAS and CABRERA (J.). — Studies on the efficiency of chloroquine and chlorguanide as antimalarials (- as suppressants). (*Acta Medica Philippina*, vol. 5, n° 2, oct.-déc. 1948.)
- SOESILO (R.). — Atebrin in malaria prophylaxis. (*Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1934, vol. 27, pp. 421-423.)
- SOESILO (R.) and GILBERT (A.). — Report about malaria prophylaxis. (*Med. Nederl. Indie*, vol. 23, n° 1, pp. 5-7.)
- SOMMER. — A propos d'un essai de prophylaxie comparée de paludisme par la quinine et la prémaline. (Thèse, Montpellier, 1941-1942.)
- SPINKS (A.) and TOTTEY (M.-A.). — Studies on synthetic malarials drugs. (*Ann. Trop. Med. Paras.*, tome 33, p. 130 ; tome 39, p. 220 ; tome 40, p. 101.)
- STANDT. — Rapport sur la quininisation préventive du Katanga. (*Brux. Méd.*, n° 10, 8 janvier 1933.)
- SZEKER (A.). — Influence des différents traitements sur le taux des rechutes dans le paludisme. (Thèse, Paris, 1936.)
- TANGUY YANN. — La thérapeutique du paludisme. (*Rev. Colon. Méd. et Chirurg.*, avril 1936, pp. 420-425.)
- THOMAS (W.) and NISBET (M.-D.). — Dermatitis due to quinacrine hydrochl. (*J.A.M.A.*, tome 134, pp. 446-448.)
- THOMAZI. — Quinine et paludisme. (*Hyg. et Méd.*, mai 1936.)
- VAN DEN BRANDEN. — Essai de prophylaxie quinique de la malaria à Léopoldville. ((*Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, vol. 3, pp. 37-44.)
- VAN RIEL. — Les acquisitions récentes de la lutte antimalarienne. (*Brux. Méd.*, 2 mars 1947, pp. 443-460.)
- Essai de prophylaxie causale par la Paludrine. (*Brux. Méd.*, 22 août 1948, p. 1735.)
- VAUCEL. — Etat actuel du paludisme dans les colonies françaises. (*Bul. Soc. Path. Exot.*, tome 33, pp. 23-36.)
- WARRINGTON YORKE et MACFIE. — (*Lancet*, 1925.)
- WENYON. — Malaria in Macedonia. (*Journ. Roy. Arm. Med. Corps*, 1921, vol. 37, pp. 81-90.)

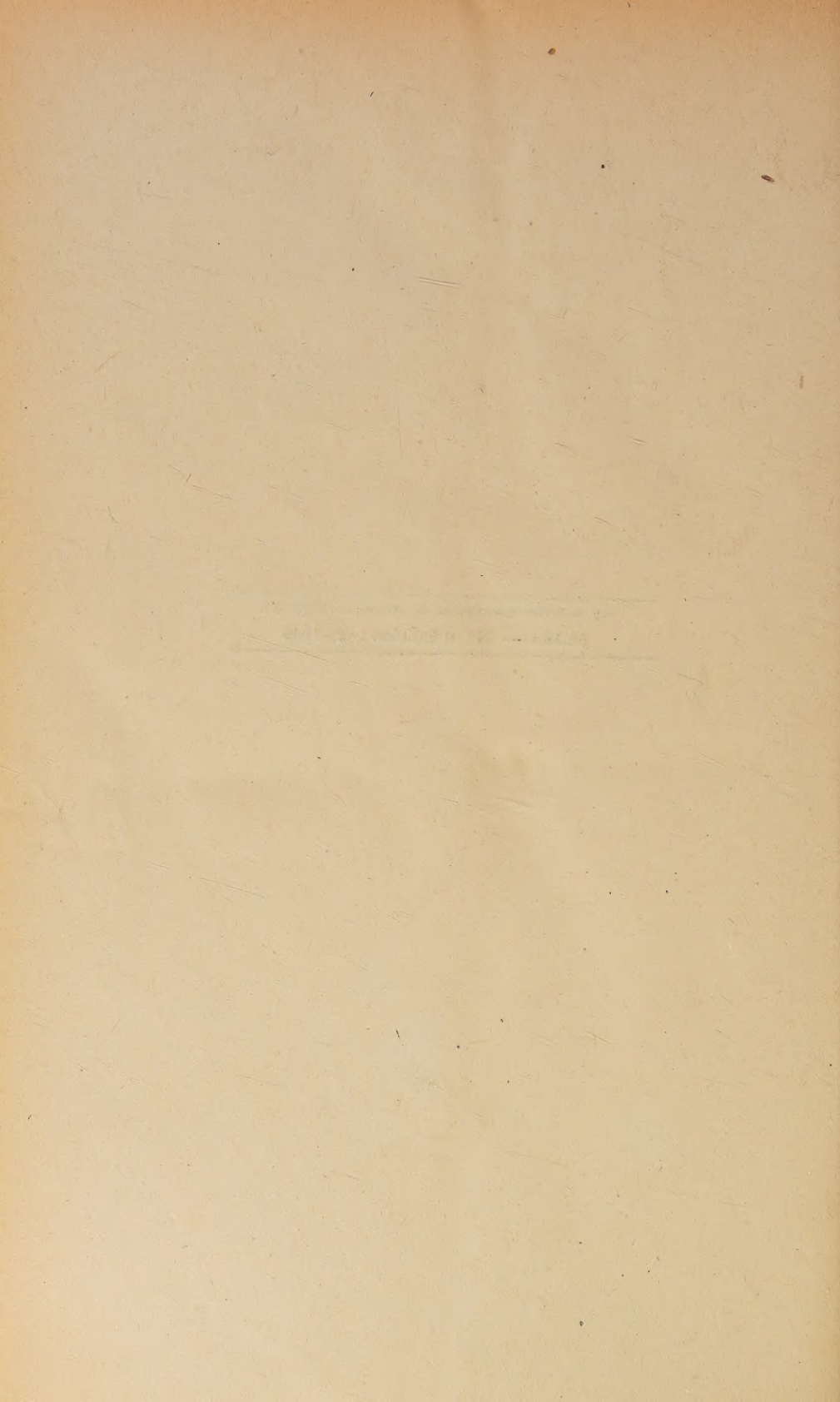
- WILLIAMSON (J.), BERTAN (D.-S.) and LOURIE (E.-M.). — Effects of Paludrine and others antimalarials. (*Nature*, 1947, p. 885.)
- WINCKEL (C.-W.-F.). — Trois siècles d'usage de quinquina et de la quinine dans la thérapeutique du paludisme. (*Rev. Pal. et Méd. Trop.*, 1946, p. 239.)
- WYNN. — Atebrin and Plasmochin in treatment of malaria. (*Mississippi Doctor*, nov. 1933, pp. 23-30.)
- YOUNG (T.). — Quinine prophylaxis and malaria in northern India. (*Journ. Roy. Arm. Med. Corps*, août-sept.-oct.-nov. 1933.)
- Quinine prophylaxis of malaria India (*J. Roy. Arm. Med. Corps*, déc. 1933, pp. 412-426.)

TABLE DES MATIÈRES

GÉNÉRALITÉS	1
PRINCIPES DE LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME	4
LA PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE	6
LES MÉDICAMENTS EMPLOYÉS EN PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE	9
La quinine	10
Les dérivés de l'acridine	18
Les dérivés de la quinoléine	35
Les dérivés du diguanide	47
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63

Imp. de Persan-Beaumont, 80, av. Wilson, Persan (S.-O.).

30.180 — N° d'Edition : 12-1949



1297

1297